7.ª edición

ROSS HISTOLOGÍA

TEXTO Y ATLAS

CORRELACIÓN CON BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR

Wojciech Pawlina



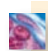
Wolters Kluwer

Health

thePoint

Histología

Texto y Atlas


Correlación con biología celular y molecular

7.ª edición







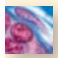
Wojciech Pawlina
Durante una disertación catedrática sobre histología, en la que luce una corbata teñida con eosina





Histología

Texto y Atlas



Correlación con biología celular y molecular

Michael H. Ross, PhD (fallecido)
Profesor y decano emérito
Departamento de Anatomía y Biología Celular
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida

Wojciech Pawlina, MD, FAAA
Profesor de Anatomía y Educación Médica
Miembro de la American Association of Anatomists
Decano, Departamento de Anatomía
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Director del Laboratorio de Habilidades Procesales
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

7.ª edición


Wolters Kluwer

Philadelphia • Baltimore • New York • London
Buenos Aires • Hong Kong • Sydney • Tokyo

Wolters Kluwer

Av. Carrilet, 3, 9.ª planta, Edificio D - Ciutat de la Justícia
08902 L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona (España)
Tel.: 93 344 47 18 / Fax: 93 344 47 16
Correo electrónico: consultas@wolterskluwer.com

Revisión científica
Dr. Roberto Montes de Oca Luna
Profesor Investigador del Departamento de Histología, Jefe de Departamento, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
Dr. Andrés E. Castell Rodríguez
Profesor de Carrera Titular A, Def.
Depto. de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México
Dra. María de Jesús Loera Arias
Profesora Investigadora del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
Dra. Aracely García García
Profesora Investigadora del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
Dr. Humberto Rodríguez Rocha
Profesor Investigador del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León
Dra. Odila Saucedo Cárdenas
Profesora Investigadora del Departamento de Histología de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León y del Instituto Mexicano del Seguro Social

Traducción
Alejo Alday
Forcis Business Solutions
Mirta Giacomucci

Dirección editorial: **Carlos Mendoza**
Editora de desarrollo: **Begoña Merino**
Gerente de mercadotecnia: **Juan Carlos García**
Cuidado de la edición: **Forcis Business Solutions**
Diseño de portada: **Cynthia Karina Oropeza Heredia**
Crédito de la imagen: Imágenes extraídas de las páginas 98, 189 y 594.
Impresión: **C&C Offset China / Printed in China**

ISBN de la edición en español: 978-84-16004-96-6
Depósito legal: M-1753-2015
Edición en español de la obra original en lengua inglesa *Histology: A Text and Atlas. With Correlated Cell and Molecular Biology*, 7.a ed., de Wojciech Pawlina, publicada por Wolters Kluwer

Two Commerce Square
2001 Market Street
Philadelphia, PA 19103
ISBN de la edición original: 978-1-45118-742-7

Esta edición está dedicada a **Teresa Pawlina**, *mi esposa, mi colega y mi mejor amiga que con amor, paciencia y tolerancia supo brindarme el ansiado refugio para trabajar en este proyecto*

y

a mis hijos **Conrad Pawlina** *y* **Stephanie Pawlina Fixell** *y su esposo* **Ryan Fixell** *que siempre supieron contagiarme su estímulo y entusiasmo*





Prefacio

Esta séptima edición de *Histología: Texto y atlas con correlaciones de biología celular y molecular* continúa con su tradición de brindar a los estudiantes de ciencias de la salud una introducción de la histología correlacionada con la biología celular y molecular. Como en las ediciones anteriores, esta obra es una combinación de "texto-atlas" puesto que las descripciones textuales estándar de los principios histológicos se complementan con distintos esquemas, imágenes de tejidos y células, y fotografías clínicas. Además, de forma separada al final de cada capítulo, se presentan las páginas en formato atlas que contienen láminas de formato grande con leyendas que destacan y resumen los elementos de la anatomía microscópica. Por tanto, *Histología: Texto y atlas* es "dos libros en uno".

En esta edición se han realizado las siguientes modificaciones importantes:

Al final de cada capítulo se ha agregado la sección "Histología 101. Puntos Esenciales". Esta nueva sección consta de información esencial para un repaso rápido del material que aparece en formato de viñeta y que resulta perfecta para estudiar en los días previos a los exámenes. Este recurso de fácil lectura se ha diseñado para obtener información en forma rápida con conceptos y datos que se muestran en recuadros separados.

Se han revisado y actualizado cuidadosamente todas las figuras que se presentan en esta obra. Se han redibujado muchas de las ilustraciones y diagramas de flujo. Se ha reemplazado más de una tercera parte de todas las figuras con diseños nuevos que muestran una interpretación actualizada de los conceptos molecular, celular y tisular basada en los recientes descubrimientos de la investigación molecular. Todos los dibujos mantienen un estilo uniforme a través del libro con una agradable gama de colores. Varias ilustraciones conceptuales se presentan conjuntamente con microfotografías, una característica de la obra que se realiza desde la sexta edición y que ha sido ampliamente valorada por revisores, estudiantes y miembros académicos.

Se ha actualizado el contenido celular y molecular. Se ha actualizado el material presentado en la sexta edición para incluir los últimos avances en biología celular y molecular, biología de citoblastos, marcadores celulares y señalización celular. La séptima edición enfatiza los conceptos clave para ayudar a los estudiantes a lograr una comprensión completa de la materia. A fin de adaptarse a las sugerencias de los revisores, esta séptima edición incorpora nueva información en biología celular con correlaciones clínicas, con textos de color azul y recuadros clínicos. Por ejemplo, en el análisis del tejido adiposo, el lector también podrá encontrar un apartado de biología celular que detalla la transdiferenciación de grasa blanca a parda. También se ha añadido un análisis básico del microscopio virtual, una nueva técnica utilizada en la mayoría de los cursos de histología dictados en Estados Unidos.

Se han implementado innovaciones amenas para el lector. Del mismo modo que en la edición anterior del libro, la meta es proporcionar un acceso más fácil a los conceptos importantes y la información esencial. Los cambios introducidos en la sexta edición, tales como términos clave destacados en negrita, información clínica en textos de color azul y un diseño nuevo de los recuadros de correlación clínica, fueron recibidos de forma entusiasta por la nueva generación de lectores y, por lo tanto, se han mantenido en esta edición. Los conceptos importantes se han revisado y se presentan como encabezados introductorios. Las características principales de las células, los tejidos y los órganos se han resumido en frases cortas y aparecen en forma de listas que se identifican claramente entre los párrafos del texto debido a los puntos grandes de color. Los términos esenciales en cada sección específica, se presentan en el texto con una fuente más grande, destacada en rojo y muy llamativa. Los textos que contienen información clínica y los últimos hallazgos de la investigación se introducen en color azul, con la terminología referida a las enfermedades, los trastornos, los síntomas o los mecanismos patógenos en una fuente más grande, destacada también en color azul. Cada cuadro clínico contiene textos médicos actualizados con más ilustraciones y dibujos que se encuentran con facilidad dentro de cada capítulo y que mantienen al lector entusiasmado por su atractivo visual.

Se han añadido nuevas características. Considerando que los estudiantes se sienten presionados por el tiempo y requieren estimulación para leer un libro de cientos de páginas, continuamos mejorando los aspectos pedagógicos de la obra, como se detalla a continuación:

- Secciones de "Histología 101. Puntos Esenciales" al final de cada capítulo.
- Tablas de resumen que incluyen una tabla de repaso de las características de los órganos linfáticos.
- Más cuadros de correlaciones clínicas y funcionales que contienen información médica relacionada con síntomas, microfotografías de tejidos u órganos analizados, descripciones histopatológicas breves y tratamiento de enfermedades específicas.
- Láminas del atlas actualizadas y con nuevos epígrafes.
- Nuevas figuras, ilustraciones y microfotografías digitales de alta resolución; más de una tercera parte de las mismas se ha rediseñado para una mayor claridad y un mejor enfoque conceptual.
- Un diseño textual claro y vigoroso que resalta las nuevas ilustraciones y fotografías y facilita el recorrido del texto aún más que antes.

Del mismo modo que en las seis ediciones anteriores, todos los cambios se han realizado teniendo en cuenta a los estudiantes. Nos esforzamos en lograr claridad y concisión para ser aliados del estudiante en la comprensión de la materia, en la familiaridad con la información más reciente y en la aplicación del nuevo conocimiento adquirido.

Wojciech Pawlina

Agradecimientos

Ante todo, deseo agradecer al creador de este libro, **Dr. Michael H. Ross**, mi mentor, colega y entrañable amigo por su confianza en mi capacidad para realizar este proyecto, de modo que las futuras generaciones de estudiantes de histología se beneficien de su idea visionaria de integrar texto y atlas en un solo libro. Durante la preparación de esta séptima edición, he sentido mucho su falta, recordando con frecuencia nuestras reuniones y discusiones. Él estará siempre presente en mi corazón y mi pensamiento.

Las modificaciones realizadas son, en su mayoría, producto de los comentarios y sugerencias de los estudiantes que se han tomado la molestia de enviarme e-mails para decirme qué les gustaba del libro y, más importante aún, cómo se lo podía mejorar para ayudarlos a entender el tema con más facilidad. También he recibido comentarios atinados de mis estudiantes de histología de primer año que siempre están buscando la innovación. Les agradezco su agudo sentido para refinar esta obra.

Del mismo modo, muchos de mis colegas que dictan cursos de histología y biología celular en todo el mundo, han sido de gran ayuda para producir esta nueva edición. Muchos sugirieron un mayor énfasis en la importancia clínica, que me esfuerzo por involucrar continuamente a medida que la nueva investigación se da a conocer. Otros han contribuido con nuevas microfotografías, acceso a su colección virtual de láminas o nuevas tablas o han sugerido la reelaboración de diagramas o figuras ya existentes.

En forma específica, le debo mi gratitud a los siguientes revisores, quienes dedicaron tiempo y esfuerzo con el fin de proporcionarnos comentarios valiosos para la planificación de esta séptima edición.

Baris Baykal, MD
Gülhane Military Medical Academy
Ankara, Turkey

Irwin Beitch, PhD
Quinnipiac University
Hamden, Connecticut

Paul B. Bell, Jr., PhD
University of Oklahoma
Norman, Oklahoma

Jalaluddin Bin Mohamed, MBBS, PhD
National Defence University of Malaysia
Kuala Lumpur, Malaysia

David E. Birk, PhD
University of South Florida, College of Medicine
Tampa, Florida

Christy Bridges, PhD
Mercer University School of Medicine
Macon, Georgia

Craig A. Canby, PhD
Des Moines University
Des Moines, Iowa

Stephen W. Carmichael, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Pike See Cheah, PhD
Universiti Putra Malaysia
Serdang, Selangor, Malaysia

John Clancy, Jr., PhD
Loyola University Medical Center
Maywood, Illinois

Rita Colella, PhD
University of Louisville School of Medicine
Louisville, Kentucky

Iris M. Cook, PhD
State University of New York Westchester Community College
Valhalla, New York

Andrea Deyrup, MD, PhD
University of South Carolina School of Medicine
Greenville, South Carolina

Tamira Elul, PhD
Touro University College of Osteopathic Medicine
Vallejo, California

Bruce E. Felgenhauer, PhD
University of Louisiana at Lafayette
Lafayette, Louisiana

G. Ian Gallicano, PhD
Georgetown University School of Medicine
Washington, DC

Joaquin J. Garcia, MD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Ferdinand Gomez, MS
Florida International University, Herbert Wertheim College of Medicine
Miami, Florida

Amos Gona, PhD
University of Medicine & Dentistry of New Jersey
Newark, New Jersey

Ervin M. Gore, PhD
Middle Tennessee State University
Murfreesboro, Tennessee

Joseph P. Grande, MD, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Joseph A. Grasso, PhD
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Brian H. Hallas, PhD
New York Institute of Technology
Old Westbury, New York

Arthur R. Hand, DDS
University of Connecticut School of Dental Medicine
Farmington, Connecticut

Charlene Hoegler, PhD
Pace University
Pleasantville, New York

Michael N. Horst, PhD
Mercer University School of Medicine
Macon, Georgia

Christopher Horst Lillig, PhD
Ernst-Moritz Arndt University of Greifswald
Greifswald, Germany

Jim Hutson, PhD
Texas Tech University
Lubbock, Texas

John-Olov Jansson, MD, PhD
University of Gothenburg
Gothenburg, Sweden

Cynthia J. M. Kane, PhD
University of Arkansas for Medical Sciences
Little Rock, Arkansas

G. M. Kibria, MD
National Defence University of Malaysia
Kuala Lumpur, Malaysia

Thomas S. King, PhD
University of Texas Health Science Center at San Antonio
San Antonio, Texas

Penprapa S. Klinkhachorn, PhD
West Virginia University
Morgantown, West Virginia

Bruce M. Koeppen, MD, PhD
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Andrew Koob, PhD
University of Wisconsin River Falls
River Falls, Wisconsin

Beverley Kramer, PhD
University of the Witwatersrand
Johannesburg, South Africa

Craig Kuehn, PhD
Western University of Health Sciences
Pomona, California

Nirusha Lachman, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Priti S. Lacy, PhD
Des Moines University, College of Osteopathic Medicine
Des Moines, Iowa

H. Wayne Lambert, PhD
West Virginia University
Morgantown, West Virginia

Gavin R. Lawson, PhD
Western University of Health Sciences
Bridgewater, Virginia

Susan LeDoux, PhD
University of South Alabama
Mobile, Alabama

Karen Leong, MD
Drexel University College of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Kenneth M. Lerea, PhD
New York Medical College
Valhalla, New York

A. Malia Lewis, PhD
Loma Linda University
Loma Linda, California

Frank Liuzzi, PhD
Lake Erie College of Osteopathic Medicine
Bradenton, Florida

Donald J. Lowrie, Jr., PhD
University of Cincinnati College of Medicine
Cincinnati, Ohio

Andrew T. Mariassy, PhD
Nova Southeastern University College of Medical Sciences
Fort Lauderdale, Florida

Rajaram-Gilkes Mathangi, MBBS, MSc
St. George's University School of Medicine
True Blue, Grenada, West Indies

Geoffrey W. McAuliffe, PhD
Robert Wood Johnson Medical School
Piscataway, New Jersey

Kevin J. McCarthy, PhD
Louisiana State University Health Sciences Center
Shreveport, Louisiana

David L. McWhorter, PhD
Philadelphia College of Osteopathic Medicine
Georgia Campus
Suwanee, Georgia

Fabiola Medeiros, MD
University of Southern California
Keck School of Medicine
Los Angeles, California

William D. Meek, PhD
Oklahoma State University, College of Osteopathic Medicine
Tulsa, Oklahoma

Björn Meister, MD, PhD
Karolinska Institutet
Stockholm, Sweden

Amir A. Mhawi, DVM, PhD
Saba University School of Medicine
Saba, Dutch Caribbean

Lily J. Ning, MD
University of Medicine & Dentistry of New Jersey
Medical School
Newark, New Jersey

Diego F. Nino, PhD
Louisiana State University Health Sciences Center, Delgado Community College
New Orleans, Louisiana

Sasha N. Noe, DO, PhD
Saint Leo University
Saint Leo, Florida

Mohammad (Reza) Nourbakhsh, PhD
University of North Georgia
Dahlonega, Georgia

Joanne Orth, PhD
Temple University School of Medicine
Downingtown, Pennsylvania

Fauziah Othman, DVM, PhD
Universiti Putra Malaysia
Serdang, Selangor, Malaysia

Claus Oxvig, PhD
Aarhus University
Aarhus C, Denmark

Nalini Pather, PhD
University of New South Wales
Sidney, Australia

Stephen R. Planck, PhD
Oregon Health and Science University
Portland, Oregon

Harry H. Plymale, PhD
San Diego State University
San Diego, California

Rebecca L. Pratt, PhD
Michigan State University, College of Osteopathic Medicine
East Lansing, Michigan

Margaret Pratten, PhD
The University of Nottingham, Medical School
Nottingham, United Kingdom

Rongsun Pu, PhD
Kean University
East Brunswick, New Jersey

Edwin S. Purcell, PhD
University of Medicine and Health Sciences
Basseterre, St. Kitts

Romano Regazzi, PhD
University of Lausanne, Faculty of Biology and Medicine
Lausanne, Switzerland

Herman Reid, DVM, MD
Saba University School of Medicine
Saba, Dutch Caribbean

Mary Rheuben, PhD
Michigan State University
East Lansing, Michigan

Kem A. Rogers, PhD
Western University, Schulich School of Medicine and Dentistry
London, Ontario, Canada

Jeffrey L. Salisbury, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Olga F. Sarmento, PhD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

David K. Saunders, PhD
University of Northern Iowa
Cedar Falls, Iowa

Roger C. Searle, PhD
Newcastle University, School of Medical Sciences
Newcastle, United Kingdom

Allen A. Smith, PhD
Barry University
Miami Shores, Florida

Anca M. Stefan, MD
Georgia Regents University
Augusta, Georgia

Sehime G. Temel, MD, PhD
University of Uludag
Bursa, Turkey

Barry Timms, PhD
Sanford School of Medicine, University of South Dakota
Vermillion, South Dakota

James J. Tomasek, PhD
University of Oklahoma Health Science Center
Oklahoma City, Oklahoma

John Matthew Velkey, PhD
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

Suvi Kristiina Viranta-Kovanen, PhD
University of Helsinki
Helsinki, Finland

Daniel W. Visscher, MD
Mayo Clinic College of Medicine
Rochester, Minnesota

Robert Waltzer, PhD
Belhaven University
Jackson, Mississippi

Scott A. Weed, PhD
West Virginia University, School of Medicine
Morgantown, West Virginia

Anne-Marie Williams, PhD
University of Tasmania, School of Medical Sciences
Hobart, Tasmania

Joan W. Witkin, PhD
Columbia University, College of Physicians and Surgeons
New York, New York

Robert W. Zajdel, PhD
State University of New York Upstate Medical University
Syracuse, New York

Renzo A. Zaldivar, MD
Aesthetic Facial & Ocular Plastic Surgery Center
Chapel Hill, North Carolina

Algunos colegas han realizado valiosas contribuciones a este texto que merecen ser destacadas. Les estoy sumamente agradecido a los Dres. **Joaquín García** y **Joseph Grande** de la Mayo Clinic College of Medicine por suministrarnos imágenes histológicas originales de la más alta calidad de varios preparados clínicos; al Dr. **Arthur Hand** de la University of Connecticut School of Dental Medicine por colaborar con imágenes excepcionales de tejido dentario; al Dr. **Michael Hortsch** de la University of Michigan Medical School por asesorarnos para la obtención de autorizaciones de uso de la notable colección virtual de láminas de microscopía de esa universidad; al Dr. **Keneth Lerea** de la New York Medical College por proporcionarnos textos sobre mecanismos de señalización celular; a la Dra. **Nirusha Lachman** de la Mayo Clinic College of Medicine por contribuir con ideas para mejorar la obra y a muchos otros clínicos e investigadores que nos autorizaron el uso de sus fotografías, micrográficos electrónicos y microfotografías únicas y originales en esta edición. A todos ellos se les agradece en el epígrafe de las figuras respectivas.

He sido afortunado en que uno de los ilustradores médicos más talentosos, **Rob Duckwall** de Dragonfly Media Group (Baltimore, Maryland), continuara trabajando en esta edición y nos ayudara a completar así nuestro maratónico proyecto que se ha extendido a lo largo de tres ediciones de reemplazar todas las ilustraciones en este libro. Su dedicación, esfuerzo y logros, en mi humilde opinión, se compara con aquellos de la Capilla Sixtina. Duckwall es el Miguel Ángel de esta Capilla Sixtina de la Histología. Su compromiso y diligencia para con nuestro equipo autor-artista proveyó una dinámica creativa sin precedentes que ha hecho toda la diferencia. Recuerdo con mucho afecto la oportunidad en que analizamos la física del flujo endolinfático en el oído interno muy temprano (realmente temprano: 1:00 AM) en la mañana de un sábado y las charlas de medianoche sobre cómo elevar las líneas de cremallera entre las dos células en forma de cúpula en la vejiga. Gracias, Rob, por tu profesionalismo, calidad del trabajo y atención a los detalles. Has hecho posible que cada ilustración sea una incomparable obra de arte.

También hago extensiva mi especial gratitud a **Jennifer Clements**, directora de arte, por su contribución en la nueva rotulación y reemplazo de imágenes en las secciones de texto y atlas de esta libro. Su naturaleza brillante y extrovertida fue un adicional bienvenido a nuestras conferencias telefónicas semanales de avance del proyecto. También deseo expresar mi agradecimiento a **Greg Nicholl**, editor de desarrollo de productos, que tuvo el trabajo más desafiante: poner todas las piezas juntas para lograr un producto tangible. Greg aportó la experticia necesaria durante el proceso de desarrollo. Mientras nos encontrábamos inmersos en todas las reglas, regulaciones, recuento de páginas, detalles en el diseño de páginas y fechas de entrega, le recordamos en varias ocasiones que en las ciencias biológicas 2 + 2 no siempre es 4. También quisiera extender mi gratitud y aprecio a **Sara Cleary** por contribuir con su experticia a la edición de copia. Un agradecimiento especial a **Crystal Taylor**, editora de adquisiciones senior, por su apoyo durante el desarrollo de este libro. Aprecio mucho su atención diligente y minuciosa a los detalles. Finalmente, mi más sincera gratitud a **Harold Medina**, gerente de proyectos de Absolute Service, Inc., y su equipo de armadores talentosos liderados por **Syrah Romagosa** por su excelente y creativo trabajo para llevar a buen término esta publicación llena de desafíos.

Índice de capítulos

7 Tejido cartilaginoso 211

8 Tejido óseo 214

9 Tejido adiposo 275

10 Tejido sanguíneo 291

11 Tejido muscular 339

12 Tejido nervioso 385

This page intentionally left blank.





1

Técnicas



GENERALIDADES DE LAS TÉCNICAS UTILIZADAS EN HISTOLOGÍA

El objetivo de un curso de histología es conducir al estudiante a comprender la microanatomía de las células, tejidos y órganos y a correlacionar la estructura con la función.

Histología [Gr., ιστός, *histos* = tejidos; λογία, *logía* = ciencia], también llamada **anatomía microscópica**, es el estudio científico de las estructuras microscópicas de los tejidos y órganos del cuerpo. La histología moderna no es sólo una ciencia descriptiva sino que también incluye muchos aspectos de la biología molecular y celular, que ayudan a describir la organización y función celular. Las técnicas utilizadas por los histólogos son diversas en extremo. La mayor parte de los contenidos de un curso de histología se puede formular en términos de la microscopia óptica. En la actualidad, los estudiantes en los laboratorios de histología utilizan ya sea **microscopios ópticos** o, con mayor frecuencia, **microscopía virtual**, que representa métodos para examinar muestras microscópicas en la pantalla de un ordenador o dispositivo móvil. Anteriormente, se realizaba una interpretación más detallada de la microanatomía con un **microscopio electrónico (ME)** – tanto con el **microscopio electrónico de transmisión (MET)** como con el **microscopio electrónico de barrido (MEB)**. Hoy, el **microscopio de fuerza atómica (MFA)** también puede proporcionar imágenes de alta resolución que son comparables o incluso mejores que las obtenidas a través del MET. Tanto el ME como el MFA, debido a su mayor resolución y más útil aumento, suelen ser el último paso en la adquisición de datos a partir de muchas técnicas auxiliares de la biología celular y molecular. Estas técnicas auxiliares incluyen:

- histoquímica y citoquímica,
- inmunoquímica y técnicas de hibridación,
- autorradiografía,
- cultivo de tejido y órganos,
- separación de células y orgánulos por centrifugación diferencial,
- microscopios y técnicas microscópicas especializadas.

Es posible que los estudiantes se sientan distantes de estas técnicas y procedimientos experimentales debido a que no suele estar contemplada una experiencia directa con ellos en los programas actuales de la asignatura. Sin embargo, es im-

portante saber algo acerca de los procedimientos y los datos que proveen. *Este capítulo proporciona un estudio de técnicas y una explicación de cómo los datos aportados por éstas pueden ayudar al estudiante a comprender mejor la función de las células, tejidos y órganos.*

Un problema que enfrentan los estudiantes de histología es comprender la índole de la imagen bidimensional de un preparado histológico de una micrografía electrónica y cómo la imagen se relaciona con la estructura tridimensional de la cual proviene. Para salvar esta brecha conceptual, primero debemos presentar una descripción de las técnicas mediante las cuales se producen los preparados y las muestras de la microscopia electrónica.



PREPARACIÓN DEL TEJIDO

Tinción con hematoxilina y eosina con fijación en formalina

El corte de rutina teñido con hematoxilina y eosina es la muestra que se utiliza con mayor frecuencia.

El grupo de preparados que se entrega a cada estudiante junto con el microscopio óptico contiene por lo general muestras fijadas en formalina, incluidas en parafina y coloreadas con hematoxilina y eosina (H&E). Cas todas las fotomicrografías ópticas en las secciones del atlas de esta obra son de preparados de estos mismos grupos. Además, la mayor parte de las fotomicrografías utilizadas para ilustrar tejidos y órganos en la cátedra de histología y en conferencias se obtienen de estos preparados. A veces se utilizan otras técnicas de tinción para mostrar componentes específicos de las células y los tejidos; varias de estas técnicas se describen más adelante.

El primer paso en la preparación de una muestra de tejido u órgano es la fijación para conservar la estructura.

La fijación, obtenida en general mediante una sustancia química o una mezcla de sustancias químicas, conserva de forma permanente la estructura del tejido para tratamientos posteriores. Las muestras deben sumergirse en el fijador inmediatamente después de extraerse del organismo. La fijación se utiliza para:

- abolir el metabolismo celular,
- impedir la degradación enzimática de las células y tejidos por la autólisis (autodigestión),
- destruir microorganismos patógenos tales como bacterias, hongos o virus y
- endurecer el tejido como resultado de la formación de enlaces cruzados o de la desnaturalización de moléculas proteicas.

El fijador de uso más común es la **formalina**, una solución acuosa de formaldehído al 37 %, en diluciones variadas y en combinación con otras sustancias químicas y amortiguadores (*buffers*). El formaldehído conserva la estructura general de la célula y de los componentes extracelulares al reaccionar con los grupos amino de las proteínas (con frecuencia los enlaces cruzados de residuos de lisina). Debido a que el formaldehído no altera su estructura tridimensional de forma significativa, las proteínas mantienen su capacidad de reaccionar con anticuerpos específicos. Esta propiedad es importante en las técnicas de inmunocitoquímica (v. pág. 8). La solución comercial estándar de formaldehído amortiguado con fosfatos (pH 7) actúa con lentitud pero penetra bien en el tejido. Sin embargo, dado que no reacciona con los lípidos, es un mal fijador de las membranas celulares.

TABLA 1-1 Equivalencias en las medidas de longitud

1 picómetro (pm)	=	0,01 angstroms (A)
1 angstrom	=	0,1 nanómetro (nm)
10 angstrom	=	1,0 nanómetro
1 nanómetro	=	1 000 picómetros
1 000 nanómetros	=	1,0 micrómetro (μm)
1 000 micrómetros	=	1,0 milímetro (mm)

En el segundo paso, la muestra se dispone para su inclusión en parafina con el fin de permitir su corte.

Para examinar una muestra se requiere de su infiltración con un **medio de inclusión** que permita realizar corte muy delgados, por lo general en el rango de 5 μm a 15 μm (1 micrón [μm] equivale a una milésima parte de un milímetro [mm]; v. tabla 1-1). Después de la fijación la muestra se **lava** y se **deshidrata** en una serie de soluciones alcohólicas de concentración creciente hasta alcanzar alcohol al 100 %. En el paso siguiente, el **aclarado**, se utilizan solventes orgánicos tales como el xileno o tolueno que son miscibles tanto en alcohol como en **parafinas**, para extraer el alcohol antes de la infiltración de la muestra con la parafina fundida.

Cuando la parafina fundida se ha enfriado y endurecido, se empareja para formar un bloque de tamaño adecuado. Este bloque se coloca en una máquina cortadora especial, el **micrótomo** que lo corta en rebanadas finas con una cuchilla de acero. Los cortes obtenidos se montan sobre portaobjetos de vidrio utilizando un **medio de montaje** (pineno o resinas de acrílico) como adhesivo.

En el tercer paso, la muestra se tiñe para permitir su examen.

Debido a que los cortes en parafina son incoloros, la muestra todavía no está lista para su examen bajo el microscopio óptico. Para colorear o teñir los cortes histológicos, la parafina debe disolverse y extraerse, con xileno o tolueno y los tejidos deben rehidratarse mediante el uso de una serie de soluciones de alcohol de concentración decreciente. Después, el tejido sobre el portaobjetos se tiñe con **hematoxilina** en agua. Debido a que el colorante de contraste, la eosina, es más soluble en alcohol que en agua, se vuelve a deshidratar la muestra a través de una serie de soluciones alcohólicas de concentración creciente y después se tiñe con **eosina** en alcohol. En la figura 1-1 se muestran los resultados de la tinción con hematoxilina sola, con eosina sola y con ambos colorantes. Después de la tinción, la muestra se pasa por xileno o tolueno y se le coloca un medio de montaje no acuoso antes de cubrirla con un cubreobjetos para obtener un preparado permanente.

Otros fijadores

La formalina no preserva todos los componentes de las células y los tejidos.

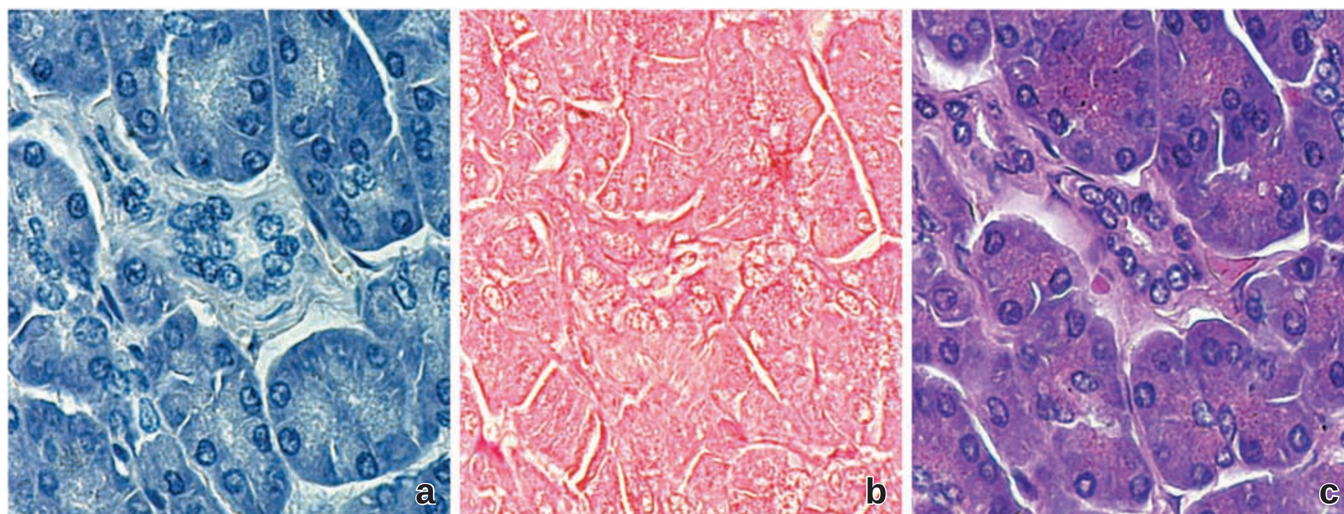


FIGURA 1-1 ▲ Coloración con Hematoxilina y eosina (H&E). Esta serie de muestras de cortes de páncreas seriados (contiguos) demuestran el efecto de la hematoxilina y la eosina utilizadas solas o combinadas. **a.** En esta fotomicrografía se ve una tinción con hematoxilina sola. Si bien hay una tinción general de la muestra, aquellos componentes y estructuras con gran afinidad por el colorante se tiñen con una intensidad mucho mayor, por ejemplo, el ADN nuclear y el ARN citoplasmático. **b.** En esta fotomicrografía, la eosina, colorante de contraste, consigue una tinción general de los tejidos al usarse sola. Sin embargo, debe notarse que los núcleos son menos conspicuos que en la muestra teñida sólo con hematoxilina. Después de que la muestra se colorea con hematoxilina y que se le prepara para la tinción con eosina en solución alcohólica, la hematoxilina que no estaba unida con firmeza se pierde, y entonces la eosina tiñe esos componentes para los que tiene gran afinidad. **c.** Esta fotomicrografía muestra el efecto de la tinción con ambos colorantes (H&E). 480 X.

Si bien los corte teñidos con H&E de muestras fijadas en formalina son convenientes ya que muestran adecuadamente las características estructurales generales, no son específicos para dilucidar la composición química de los elementos celulares. Además, muchos componentes se pierden durante la preparación de la muestra. Para retener estos componentes y estructuras, se deben utilizar otras técnicas de fijación. Por lo general, estas técnicas se fundamentan en un conocimiento sólido de la química involucrada. Por ejemplo, los alcoholes y solventes orgánicos que se usan en preparados de rutina diluyen los lípidos neutros.

Para conservar los lípidos neutros, como los de las células adiposas, se deben utilizar cortes por congelación de tejido fijado en formalina y colorantes que se disuelvan en grasa; para conservar las estructuras de la membrana, se utilizan fijadores especiales con metales pesados, como permanganato y osmio, que se unan a los fosfolípidos. El empleo de rutina de **tetróxido de osmio** como fijador en la microscopia electrónica es la razón principal del excelente estado de conservación de las membranas en las fotomicrografías electrónicas.

Otras técnicas de tinción

La hematoxilina y la eosina se utilizan principalmente para poner en evidencia las características estructurales.

A pesar de los méritos de la tinción con H&E, el procedimiento no permite ver de forma adecuada ciertos componentes estructurales de los cortes histológicos tales como elastina, fibras reticulares, membranas basales y lípidos. Cuando se desea estudiar estos componentes, se pueden utilizar otros procedimientos de tinción, en su mayoría selectivos. Estos procedimientos incluyen el uso de orceína y fucsina- resorcina para el material elástico y la impregnación argéntica para fibras reticulares y las membranas basales. Pese a que no siempre se comprende el fundamento químico de muchas técnicas de tinción, estos procedimientos sirven. Es más importante saber lo que el método permite observar que conocer su funcionamiento.



HISTOQUÍMICA Y CITOQUÍMICA

Los procedimientos químicos específicos pueden proveer información acerca de la función de las células y de los componentes extracelulares de los tejidos.

Los procedimientos histoquímicos y citoquímicos pueden tener su fundamento en la **unión específica** de un colorante, en el uso de **anticuerpos marcados con un colorante fluorescente** con un componente celular en particular o en la **actividad enzimática inherente** de un elemento constitutivo de la célula.

Además, muchas macromoléculas presentes en las células pueden detectarse mediante la **autorradiografía**, en la cual precursores moleculares marcados radiactivamente se incorporan en las células y en los tejidos antes de la fijación. Muchos de estos procedimientos pueden utilizarse en preparados tanto para la microscopia óptica como para la microscopia electrónica.

Antes de comentar sobre la química de las tinciones de rutina y de las técnicas histoquímicas y citoquímicas, es conveniente describir brevemente la índole de un corte histológico de rutina.

Composición química de las muestras histológicas

La composición química de un tejido listo para una tinción de rutina difiere de la del tejido vivo.

Los componentes que perduran después de la fijación son principalmente moléculas grandes que no se disuelven con facilidad, en especial después de aplicar el fijador. Estas moléculas, en particular las que reaccionan con otras moléculas semejantes

CUADRO 1-1 Correlación clínica: biopsias por congelación

A veces, el patólogo necesita valorar de inmediato el tejido obtenido durante la cirugía, sobre todo cuando el diagnóstico patológico instantáneo puede determinar el paso siguiente en la cirugía. Hay varias indicaciones para realizar dicha valoración, que se conoce como ***biopsia por congelación***. Por lo general, un cirujano en el quirófano solicita una biopsia por congelación cuando se carece de un diagnóstico preoperatorio o cuando hay que identificar hallazgos intraoperatorios inesperados. Además, el cirujano puede querer saber si se ha extirpado toda la masa patológica dentro del límite de los tejidos sanos y si el borde de la resección quirúrgica está libre de tejido enfermo. Las biopsias por congelación también se realizan en combinación con otros procedimientos como la endoscopia o la biopsia con aguja fina para confirmar si el material obtenido se podrá utilizar en otros estudios patológicos.

Para realizar una biopsia por congelación se siguen tres pasos principales:

- Congelación del tejido. Se congelan muestras de tejido de tamaño pequeño mediante el uso de dióxido de carbono sólido o mediante inmersión en un líquido frío (isopentano) a una temperatura de –50 °C. El enfriamiento puede lograrse en una cámara refrigeradora muy eficiente. La congelación endurece el tejido y permite el corte con un micrótomo.
- Corte del tejido congelado. El corte suele realizarse dentro de un criostato, una cámara refrigerada que contiene un micrótomo. Dado que el tejido está congelado, se puede cortar en rebanadas muy finas (5 nm a 10 mm). Después los cortes se montan sobre portaobjetos de vidrio.
- Tinción de los cortes. La tinción se realiza para diferenciar los núcleos celulares del resto del tejido. Las tinciones de uso más frecuente para las biopsias por congelación son H&E, el azul de metileno (fig. C1-1.1) y tinción de PAS.

Todo el proceso de preparación y valoración de las biopsias por congelación puede tardar en completarse en un mínimo de 10 m. El tiempo total para obtener resultados depende en gran medida del tiempo de transporte del tejido desde el quirófano hasta el laboratorio de patología, de la técnica patológica utilizada y de la experiencia del patólogo. Los resultados se comunican directamente al cirujano que está esperando en el quirófano.

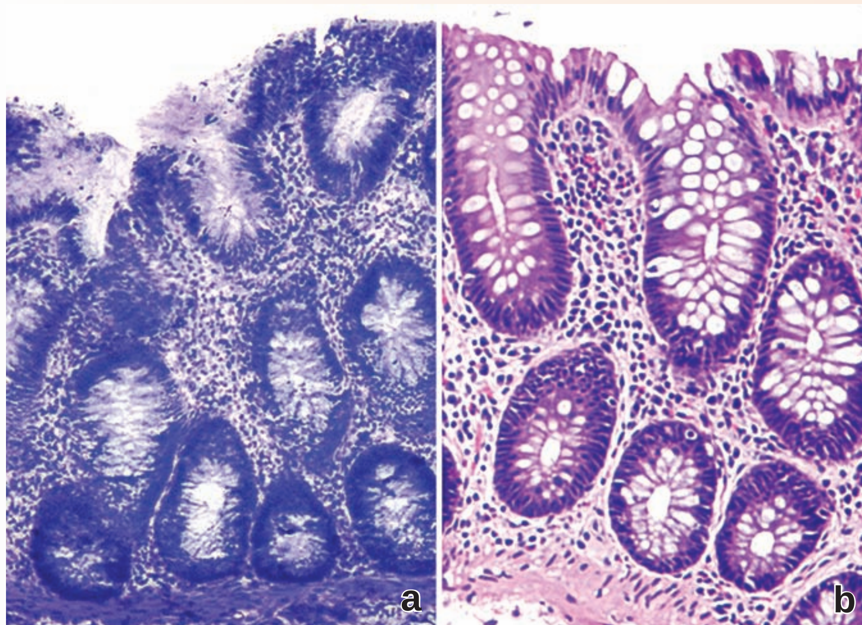


FIGURA F1-1.1 ▲ Valoración de una muestra obtenida durante la cirugía y preparada mediante la técnica de congelación. a. En esta fotomicrografía se ve una muestra obtenida del intestino grueso que se preparó mediante la técnica de congelación y se tiñó con azul de metileno. 160 X. **b.** Parte de la muestra se fijó en formalina y se procesó con una técnica de rutina que comprende la coloración con H&E. El examen de la biopsia por congelación permitió comprobar que el tejido era normal. El diagnóstico se confirmó más tarde mediante el examen del preparado de rutina teñido con H&E. 180 X. (Gentileza del Dr. Daniel W. Visscher).

para formar complejos macromoleculares, son las que suelen conservarse en un corte histológico. Los siguientes son ejemplos de complejos macromoleculares grandes:

- **nucleoproteínas**, formadas a partir de ácidos nucleicos unidos a proteínas;
- **proteínas intracelulares del citoesqueleto**, en complejo con proteínas asociadas;
- **proteínas extracelulares** en grandes aglomeraciones insolubles, unidas a moléculas similares mediante enlaces cruzados de moléculas vecinas, como ocurre en las formación de las fibras de colágeno;
- **complejos de fosfolípidos y proteínas (o hidratos de carbono) en las membranas.**

Estas moléculas constituyen la estructura de las células y los tejidos; es decir, son los elementos morfógenos hísticos. Son la base de la organización del tejido que se observa con el microscopio.

En muchos casos, un elemento estructural es al mismo tiempo una unidad funcional. Por ejemplo, en el caso de las proteínas que forman los filamentos contráctiles de las células musculares, ellos son los componentes estructurales visibles y además participan en el proceso de contracción. El ARN del citoplasma aparece como parte de un componente estructural (p. ej., el ergastoplasma de las células secretoras, sustancia de Nissl de las neuronas) y es también el participante activo en las síntesis de proteínas.

Muchos de los componentes de los tejidos se pierden durante la preparación de rutina de los cortes teñidos con H&E.

A pesar de que los ácidos nucleicos, proteínas y fosfolípidos en su mayoría se conservan en los cortes de tejidos, también muchos se pierden. Las proteínas pequeñas y los ácidos nucleicos pequeños, como los ARN de transferencia, en general se pierden durante la preparación del tejido. Como se mencionó antes, los lípidos neutros suelen disolverse mediante el uso de solventes orgánicos utilizados en la preparación de tejidos. También pueden perderse otras moléculas grandes, por ejemplo, al ser hidrolizadas como consecuencia del pH desfavorable de las soluciones fijadoras. Algunos ejemplos de moléculas que se pierden durante la fijación de rutina en fijadores acuosos son:

- **glucógeno** (hidrato de carbono intracelular común en el hígado y las células musculares)
- **proteoglucanos y glucosaminoglucanos** (hidratos de carbono complejos extracelulares que se encuentran en el tejido conjuntivo).

Sin embargo, estas moléculas pueden conservarse utilizando fijadores no acuosos para el glucógeno o añadiendo agentes ligadores especiales a la solución fijadora que preserven las moléculas extracelulares que contienen hidratos de carbono.

Los componentes solubles, iones y moléculas pequeñas también se pierden durante la preparación de muestras de parafina.

Metabolitos intermedios, glucosa, sodio, cloro y sustancias similares se pierden durante la preparación de muestras de rutina en parafina teñidas con H&E. Muchas de estas sustancias pueden estudiarse en preparados especiales, en ocasiones con una pérdida considerable de la integridad estructural. Estos iones y pequeñas moléculas solubles no constituyen los elementos morfógenos de un tejido; participan en procesos de síntesis o reacciones celulares. Cuando pueden conservarse y detectarse mediante técnicas específicas, aportan información muy valiosa sobre el metabolismo celular, transporte activo y otros procesos vitales de las células. El agua, una molécula muy versátil, participa en estas reacciones y procesos y contribuye a estabilizar la estructura macromolecular a través de enlaces de hidrógeno.

TABLA 1-2 Algunos colorantes ácidos y básicos

Colorante	Color
Colorantes básicos	
Verde de metilo	Verde
Azul de metileno	Azul
Pironina G	Rojo
Azul de toluidina	Azul
Colorantes ácidos	
Fuscina ácida	Rojo
Azul de anilina	Azul
Eosina	Rojo
Naranja G	Naranja

Fundamentos químicos de la tinción

Colorantes ácidos y básicos

La hematoxilina y la eosina (H&E) son los colorantes de uso más frecuente en la histología.

Un **colorante ácido**, como la **eosina**, tiene una carga neta negativa en su parte coloreada y se la describe con la fórmula general [Na^+ anilina$^-$].

Un **colorante básico** tiene una carga neta positiva en su parte coloreada y se lo describe con la fórmula general [anilina$^+$$Cl^-$].

La **hematoxilina** no es exactamente un colorante básico pero tiene propiedades muy semejantes a las de los colorantes básicos. El color de una anilina no está relacionado con el hecho de que sea ácida o básica, como lo demuestran los ejemplos de colorantes ácidos o básico que se presentan en la tabla 1-2.

Los colorantes básicos reaccionan con los componentes aniónicos de las células y de los tejidos (componentes que tienen una carga neta negativa).

Los **componentes aniónicos** incluyen los grupos fosfato de los ácidos nucleicos, los grupos sulfato de los glucosaminoglucanos y los grupos carboxilo de las proteínas. La capacidad de estos grupos aniónicos de reaccionar con una anilina o colorante básico se denomina **basofilia** [gr., afinidad por lo básico]. Los componentes del tejido que se tiñen con la hematoxilina también exhiben basofilia.

La reacción de los grupos aniónicos varía según el pH. Así:

- Con un *pH alto* (cerca de 10) los tres grupos se ionizan y quedan disponibles para la reacción con el colorante básico mediante uniones electroestáticas.
- Con un *pH ligeramente ácido a neutro* (5 a 7) se ionizan los grupos fosfato y sulfato y quedan disponibles para reaccionar con la anilina básica a través de uniones electroestáticas.
- Con un *pH bajo* (inferior a 4) solo se mantienen ionizados los grupos sulfato y reaccionan con colorantes básicos.

En consecuencia, la tinción con colorantes básicos en un pH determinado se puede utilizar para centrar el estudio en grupos aniónicos específicos; debido a que estos grupos predominan en ciertas macromoléculas, la tinción sirve, entonces, como un indicador de estas macromoléculas.

Como ya se mencionó, la **hematoxilina** no es un colorante básico en sentido estricto. Se usa con un **mordiente** (es decir, un intermediario entre el componente del tejido y la anilina). El mordiente hace que la tinción se parezca a un colorante básico. La unión en el complejo **tejido-mordiente-hematoxilina** no es un simple enlace electrostático; cuando los cortes se colocan en agua, la hematoxilina no se disocia del tejido. La hematoxilina se presta para aquellos procedimientos tintoriales en los que a ella le siguen soluciones acuosas de colorantes ácidos. Los colorantes básicos verdaderos, a diferencia de la hematoxilina, no suelen usarse en secuencias en las que la

anilina básica es seguida por una anilina ácida. Entonces, la anilina básica tiende a disociarse del tejido durante los lavados en soluciones acuosas entre las dos soluciones de anilina.

Los colorantes ácidos reaccionan con los grupos catiónicos en las células y los tejidos; en particular, con los grupos amino ionizados de las proteínas.

La reacción de los **grupos catiónicos** con un colorante ácido recibe el nombre de **acidofilia** [gr., *afinidad por lo ácido*]. Las reacciones de los componentes celulares y tisulares con los colorantes acídicos no son tan específicas ni tan precisas como las reacciones con los colorantes básicos.

Si bien el enlace electrostático es el factor principal en la unión primaria de un colorante ácido con el tejido, no es el único; debido a ello, los colorantes ácidos a veces se utilizan combinados para teñir selectivamente distintos componentes de los teñidos. Por ejemplo, en la **técnica de teñido de Mallory**, se utilizan tres colorantes ácidos: anilina azul, fuscina ácida y naranja G. Estos colorantes tiñen en forma selectiva el colágeno, el citoplasma en general y los eritrocitos, respectivamente. La fuscina ácida también tiñe los núcleos.

En otras técnicas con anilinas ácidas múltiples, la hematoxilina se utiliza para teñir primero los núcleos y luego se aplican los colorantes ácidos para teñir selectivamente el citoplasma y las fibras extracelulares. La tinción selectiva de los componentes del tejido por los colorantes ácidos es atribuible a factores relativos, como el tamaño y el grado de acumulación de las moléculas del colorante y la permeabilidad y "densidad" del tejido.

Los colorantes básicos también se pueden utilizar en combinación o secuencialmente (p. ej., verde de metilo y pironina para estudiar la síntesis y secreción de proteínas), pero estas combinaciones no son de uso tan difundido como las de los colorantes ácidos.

Una cantidad limitada de sustancias dentro de las células y en la matriz extracelular presenta basofilia.

Entre estas sustancias se incluyen:

- **heterocromatina** y **nucléolos del núcleo** (principalmente por los grupos fosfato ionizados en los ácidos nucleicos de ambos),
- **componentes citoplasmáticos** como el ergastoplasma (también por los grupos fosfato ionizados en el ARN ribosómico) y
- **materiales extracelulares** como los hidratos de carbono complejos de la matriz del cartílago (por los grupos sulfato ionizados).

La tinción con colorantes ácidos es menos específica, pero más sustancias dentro de las células y en la matriz extracelular presentan acidofilia.

Entre estas sustancias se incluyen::

- la mayor parte de los **filamentos citoplasmáticos**, en especial los de las células musculares,
- la mayoría de los **componentes membranosos intracelulares** y la mayor parte del citoplasma no especializado, y
- la mayor parte de las **fibras extracelulares** (principalmente a causa de grupos amino ionizados).

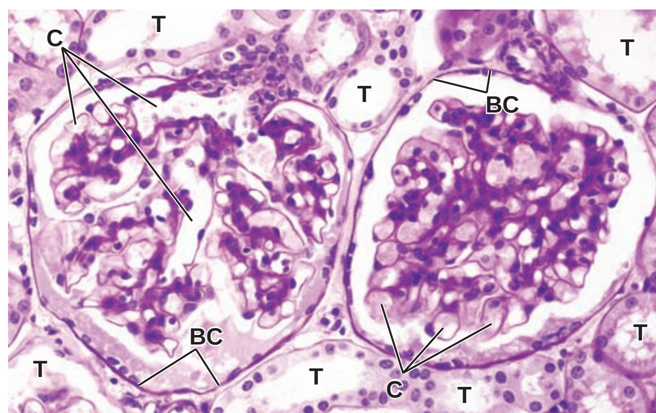


FIGURA 1-2 ▲ Fotomicrografía de tejido renal teñido con la técnica de PAS. Esta técnica histoquímica sirve para demostrar y localizar hidratos de carbono y macromoléculas ricas en hidratos de carbono. Las membranas basales son PAS positivas como lo demuestra la tinción púrpura de estos sitios. Los túbulos renales (T) se encuentran bien delineados por la membrana basal teñida que los rodea. Los capilares glomerulares (C) y el epitelio de la cápsula de Bowman (BC) también poseen membranas basales de PAS positivas. La muestra se contratiñó con hematoxilina para visualizar los núcleos celulares. 320 X.

Metacromasia

Ciertos colorantes básicos reaccionan con los componentes del tejido que cambian su color normal de azul a rojo o púrpura; este cambio de la absorbancia se llama *metacromasia.*

El mecanismo subyacente para la **metacromasia** es la presencia de **polianiones** en el tejido. Cuando estos tejidos se tiñen con una solución colorante básica concentrada, como el **azul de toluidina**, las moléculas de colorante están lo suficientemente cerca como para formar aglomerados diméricos y poliméricos. Las propiedades de absorción de estas aglomeraciones difieren de las de las moléculas de colorante individuales no aglomeradas.

Las estructuras celulares y tisulares que tienen altas concentraciones de grupos sulfato y fosfato ionizados, como la sustancia fundamental del cartílago ionizado, los gránulos de heparina de los mastocitos y el retículo endoplasmático rugoso de los plasmocitos, exhiben metacromasia. Por tanto, el azul de toluidina aparecerá de púrpura a rojo cuando tiña estos componentes.

Grupos aldehído y el reactivo de Schiff

La capacidad de la fucsina básica decolorada (reactivo de Schiff) para reaccionar con los grupos aldehído trae como resultado la aparición de un color rojo distintivo y es la base de las reacciones de ácido peryódico-reactivo de Schiff y de Feulgen.

La reacción de **ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS)** tiñe hidratos de carbono y macromoléculas con abundancia de ellos. Se utiliza para demostrar glucógeno en las células, moco en diversas células y tejidos, la membrana basal subyacente epitelios y fibras reticulares en el tejido conjuntivo. El reactivo de Schiff también se utiliza en la **reacción de Feulgen**, que se basa en una hidrólisis débil con ácido clorhídrico para teñir el ADN.

CUADRO 1-2 Consideraciones funcionales: microespectrofotometría de Feulgen

La microespectrofotometría de Feulgen es una técnica ideada para el estudio de los aumentos del ADN en las células en desarrollo y para analizar la *ploidía*, es decir, la cantidad de veces que está multiplicado el contenido normal del ADN en una célula (se dice que una célula somática normal que no se está dividiendo, es diploide; en cambio, los espermatozoides o los óvulos son *haploides*). Dos técnicas, **citometría estática** para cortes de tejidos y **citometría de flujo** para células aisladas, se utilizan para cuantificar el ADN nuclear. La técnica de citometría estática de cortes de tumores teñidos con el método de Feulgen se vale de la microespectrofotometría acoplada a un sistema de visualización digital para cuantificar la absorción de la luz con una longitud de onda de 560 nm por parte de las células y de las aglomeraciones celulares. En cambio, la técnica de citometría de flujo utiliza instrumentos capaces de rastrear sólo células individuales que fluyen ante un detector en un medio líquido. Esta técnica permite el análisis cuantitativo rápido de una célula individual sobre la base de la medición de la luz fluorescente emitida.

En la actualidad, la microespectrofotometría de Feulgen se utiliza para estudiar cambios en el contenido del ADN de las células en división que se están diferenciando. También se utiliza en clínica para analizar la cantidad cromosómica anómala (es decir, patrones de ploidía) en las células malignas. Se dice que algunas células malignas que tienen un patrón mayoritariamente diploide, están bien diferenciadas; los tumores con este tipo de células tienen un pronóstico mejor que los tumores *aneuploides* (con múltiplos no enteros de la cantidad haploide de ADN) o tetraploides. La microespectrofotometría de Feulgen ha sido de particular utilidad en los estudios de adenocarcinomas (cánceres epiteliales), cáncer de mama, cáncer de riñón, cáncer de colon y de otras partes del tubo digestivo, cáncer de endometrio (mucosa del útero) y cáncer ovárico.

Es una de las herramientas más valiosas que los patólogos utilizan para valorar el potencial metastásico de estos tumores y para tomar decisiones de pronóstico o terapéuticas.

La reacción de PAS tiene como fundamento lo siguiente:

- Los anillos hexosa de hidratos de carbono contienen carbonos contiguos, cada uno de los cuales lleva un grupo hidroxilo (–OH).
- Las hexosaminas de glucosaminoglucanos contienen carbonos contiguos, uno de las cuales lleva un grupo –OH, mientras que el otro lleva un grupo amino (–NH2).
- El ácido peryódico escinde la unión entre estos átomos de carbono contiguos y forma grupos aldehído.
- Estos grupos aldehído reaccionan con el reactivo de Schiff para dar un color púrpura distintivo.

La tinción PAS de la membrana basal (fig. 1-2) y las fibras reticulares se basa en el contenido o asociación de proteoglucanos (hidratos de carbono complejos asociados con un núcleo de proteína). Esta tinción es una alternativa a los métodos de impregnación argéntica, que también se basan en la reacción con las moléculas de sacáridos en los proteoglucanos.

La reacción de Feulgen se basa en la separación de purinas de la desoxirribosa del ADN mediante una hidrólisis ácida débil; el anillo de los sacáridos se abre a continuación y se forman grupos aldehído. Una vez más, los grupos aldehído recién formados reaccionan con el reactivo de Schiff para dar el color púrpura característico. La reacción del reactivo de Schiff con el ADN es **estequiométrica**, lo que significa que el producto de esta reacción es medible y es proporcional a la cantidad de ADN. Por consiguiente, se puede utilizar en los métodos espectrofotométricos para cuantificar la cantidad de ADN en el núcleo de una célula. El ARN no se tiñe con el reactivo de Schiff porque carece de desoxirribosa.

Digestión enzimática

La digestión enzimática para un componente específico (como glucógeno, ADN o ARN), se puede utilizar para confirmar la identidad del material que se tiñe.

El material intracelular que se tiñe con la reacción de PAS se puede identificar como glucógeno por el tratamiento previo de los cortes con diastasa o amilasa. La falta de tinción después de este tratamiento identifica positivamente el material teñido como glucógeno.

Del mismo modo, el pretratamiento de los cortes histológicos con desoxirribonucleasa (ADNasa) evitará la tinción de Feulgen en esos cortes y el tratamiento de las muestras de epitelios secretores de proteínas con ribonucleasa (RNasa) suprimirá la tinción del ergastoplasma con colorantes básicos

Histoquímica enzimática

Las técnicas histoquímicas también se utilizan para identificar y localizar enzimas en células y tejidos.

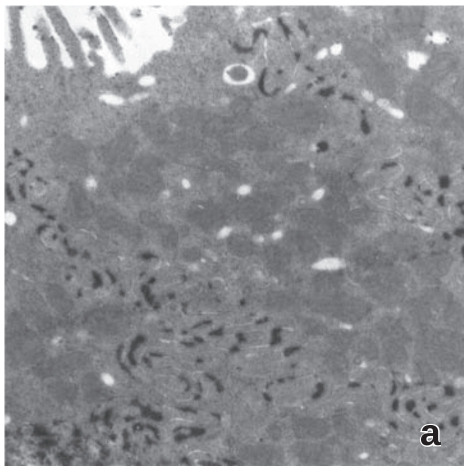
Para localizar las enzimas en los cortes histológicos, debe tenerse un cuidado especial en la fijación para preservar la actividad enzimática. Por lo general, la fijación aldehídica leve es el método preferido. En estos procedimientos se detecta el producto de reacción de la actividad enzimática y no la enzima propiamente dicha. En general, se usa un **reactivo de captura,** ya sea un colorante o un metal pesado, para atrapar o fijar el producto de reacción de la enzima mediante precipitación en el sitio de reacción. En una reacción típica para detectar una enzima hidrolítica, el corte histológico se coloca en una solución que contiene un sustrato (AB) y un agente de captura (T) que precipitará uno de los productos de la siguiente manera:



$$AB + T \xrightarrow{\text{enzima}} AT + B$$

donde AT es el producto final capturado y B es el sustrato hidrolizado.

Mediante el uso de tales técnicas, se pudo correlacionar el lisosoma, identificado por primera vez en estudios celulares de centrifugación diferencial, con un componente vacuolar visible en fotomicrografías electrónicas. En los tejidos some-



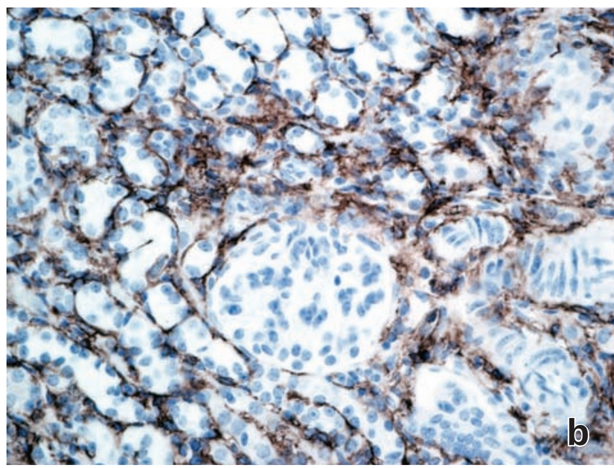


FIGURA 1-3 ▲ Técnicas histoquímicas ópticas y electrónicas a. Esta micrografía electrónica muestra la ubicación de ATPasa en la membrana de las células epiteliales de la vesícula biliar de un conejo. Las áreas oscuras visibles en la micrografía electrónica corresponden a la ubicación de la enzima ATPasa. Esta enzima se detecta en la membrana plasmática en los dominios laterales de las células epiteliales, que corresponden a la ubicación de las bombas de sodio. Estas células epiteliales están involucradas en el transporte activo de moléculas a lo largo de la membrana plasmática. 26 000 X. **b.** Esta fotomicrografía muestra macrófagos teñidos con una técnica histoquímica utilizando anticuerpos marcados con peroxidasa y reactivo DAB. Un corte en parafina de un riñón de ratón con hipertensión vascular renal se tiñó para detectar la presencia del marcador proteico específico F4/80+ expresada sólo en la superficie de los macrófagos. Primeramente, las secciones fueron incubadas con los anticuerpos primarios de rata contra F4/80+ seguido de la incubación con anticuerpos secundarios de cabra anti-IgG de rata marcados con peroxidasa de rábano. La muestra se lavó y se trató con un amortiguador (*buffer*) que contenía DAB. Se observa un precipitado de color pardo (producto de la oxidación DAB por peroxidasa de rábano) en las áreas donde los macrófagos están presentes. Se hizo tinción de contraste a esta muestra con hematoxilina para visualizar los núcleos celulares. 400 X. (Gentileza del Dr. Joseph P. Grande).

tidos a una fijación débil, las hidrolasas ácidas y las esterasas contenidas en los lisosomas reaccionan con un sustrato adecuado. La mezcla reactiva también contiene iones de plomo para precipitar (p. ej., fosfato de plomo derivado de la acción de la fosfatasa ácida). Entonces, el producto reactivo precipitado puede observarse tanto con un microscopio óptico como electrónico. Se han desarrollado procedimientos histoquímicos similares para demostrar la fosfatasa alcalina, la adenosina trifosfatasa (ATPasa) de varios tipos (incluyendo el Na+ / K+ ATPasa que es la base enzimática de la bomba de sodio en células y tejidos), diversas esterasas y muchas enzimas respiratorias (fig. 1-3a).

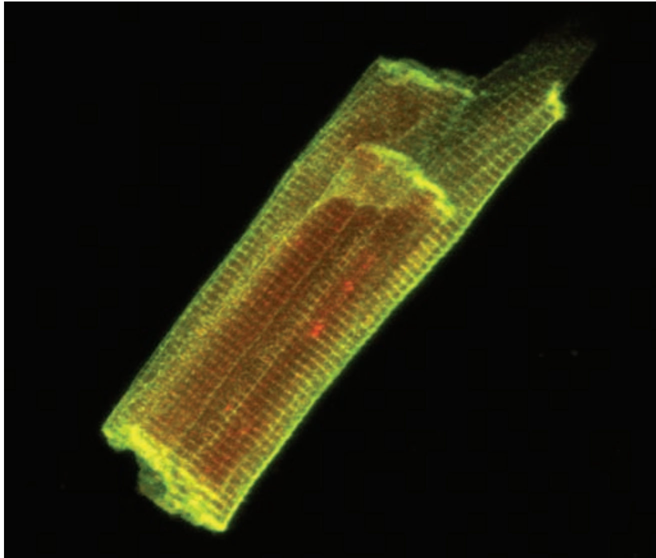


FIGURA 1-4 ▲ Imagen de microscopía confocal de una célula muscular cardíaca de rata. Esta imagen se obtuvo con el microscopio confocal mediante el uso de la técnica de inmunofluorescencia indirecta. Se utilizaron dos anticuerpos primarios. El primer anticuerpo primario reconoce un transportador específico de lactato (MCT1) y se detecta con un anticuerpo secundario conjugado con rodamina (*rojo*). El segundo anticuerpo primario está dirigido contra la proteína transmembrana CD147, que está estrechamente asociada con MCT1. Este anticuerpo se detectó mediante un anticuerpo secundario marcado con fluoresceína (*verde*). El color amarillo aparece en el sitio en el que los dos anticuerpos secundarios marcados tienen exactamente la misma localización (colocalizan) dentro de la célula muscular cardíaca. Esta imagen tridimensional muestra que ambas proteínas están distribuidas en la superficie de la célula muscular, mientras que el transportador de lactato solo, aparece profundo con respecto a la membrana plasmática. (Gentileza de los Dres. Andrew P. Halestrap y Catherine Heddle).

Uno de los métodos histoquímicos más comunes (a menudo utilizado en combinación con la inmunocitoquímica) emplea peroxidasa de rábano para la detección de antígenos mediada por enzimas. Un sustrato ampliamente utilizado para la peroxidasa de rábano es la 3,3' diaminobenzidina (DAB), un compuesto orgánico incoloro que genera un producto insoluble de color pardo en el sitio de la reacción enzimática (fig. 1-3b). El producto de esta reacción enzimática se puede localizar en las células de forma simple, produciendo imágenes de alta resolución, tanto en un microscopio óptico como electrónico.

Inmunocitoquímica

La especificidad de la reacción entre el antígeno y el anticuerpo es el fundamento de la inmunocitoquímica

Los **anticuerpos**, también llamados **inmunoglobulinas**, son glucoproteínas que se producen por las células específicas del sistema inmunitario en respuesta a una proteína extraña o **antígeno**. En el laboratorio, los anticuerpos pueden purificarse de la sangre y conjugarse (asociarse) con un colorante fluorescente. En general, los **colorantes fluorescentes (fluorocromos)** son productos químicos que absorben la luz de longitudes de onda diferente (p. ej., luz ultravioleta) y luego emiten luz visible de una longitud de onda específica (p. ej., verde, amarillo, rojo). La **fluoresceína**, el colorante más utilizado, absorbe la luz ultravioleta y emite luz verde. Los anticuerpos conjugados con fluoresceína se pueden aplicar a

CUADRO 1-3 Correlación clínica: anticuerpos monoclonales en medicina

En la actualidad, **los anticuerpos monoclonales** son de uso muy difundido en técnicas inmunocitoquímicas y también tienen muchas aplicaciones clínicas. Los anticuerpos monoclonales conjugados con compuestos radiactivos se utilizan para detectar y diagnosticar metástasis tumorales en patología, diferenciar los subtipos de tumores y sus etapas de su diferenciación y en el diagnóstico de enfermedades infecciosas para identificar microorganismos en la sangre y en los líquidos de los tejidos. En estudios clínicos recientes, se han usado los anticuerpos monoclonales conjugados con inmunotoxinas, fármacos de quimioterapia o radioisótopos para administrar agentes terapéuticos a las células tumorales específicas en el cuerpo.

cortes de tejidos congelados o fijados levemente en portaobjetos de vidrio para localizar un antígeno en células y tejidos. La reacción del anticuerpo con el antígeno puede entonces examinarse y fotografiarse con un microscopio de fluorescencia o un microscopio confocal que produce una reconstrucción tridimensional de los tejidos examinados (fig. 1-4).

En la inmunocitoquímica se utilizan dos tipos de anticuerpos: anticuerpos policlonales producidos por animales inmunizados y anticuerpos monoclonales producidos por líneas celulares inmortalizadas (duplicación continua).

En un procedimiento típico, una proteína específica, como la actina, se aísla a partir de una célula muscular de una especie, p. ej. una rata, y se inyecta en la circulación de otra especie, p. ej. un conejo. En el conejo inmunizado, el sistema inmunitario reconoce las moléculas de actina de la rata como un antígeno extraño. Este reconocimiento desencadena una cascada de reacciones inmunitarias que activan las células inmunitarias llamadas **linfocitos B**. Diferentes clones de linfocitos B se activan y eventualmente conducen a la producción y secreción de anticuerpos anti-actina. En conjunto, estos **anticuerpos policlonales** representan mezclas de diferentes anticuerpos producidos por muchos clones de linfocitos B donde cada clon reconoce diferentes regiones de la molécula de actina. Los anticuerpos se retiran de la sangre, se purifican y conjugan con un colorante fluorescente. Éstos ahora sí se pueden utilizar para localizar moléculas de actina en tejidos o células de rata. Si la actina está presente en una célula o tejido, como un fibroblasto en el tejido conjuntivo, el anticuerpo marcado con fluoresceína se une a la misma y la reacción puede verse con el microscopio de fluorescencia.

Los anticuerpos monoclonales (cuadro 1-3) son los producidos por una **línea celular productora de anticuerpos** que se derivó de un solo clon de linfocitos B. Para producir anticuerpos monoclonales contra un antígeno específico, se inmuniza un ratón o rata con ese antígeno. Los linfocitos B activados, que son de diferentes clonas, son aislados del tejido linfático (bazo o ganglios linfáticos) del animal y se fusionan con células de mieloma (células tumorales inmortales) para generar **hibridomas**. Esta fusión produce diferentes hibrido-

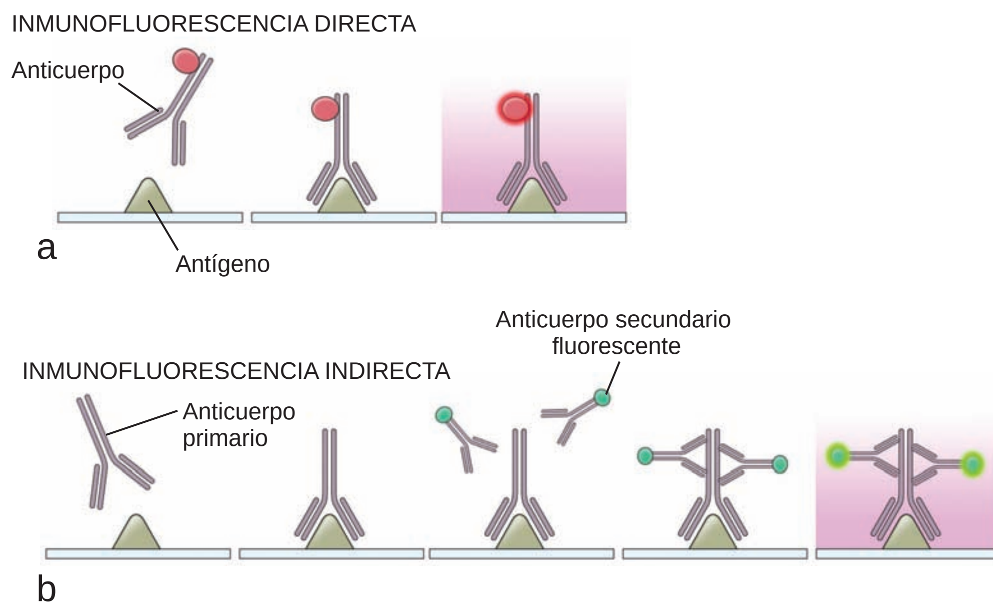


FIGURA 1-5 ▲ **Inmunofluorescencia directa e indirecta. a.** En la inmunofluorescencia directa, un anticuerpo primario marcado con fluorocromo reacciona con un antígeno específico dentro de la muestra de tejido. A continuación, las estructuras marcadas, se examinan con el microscopio de fluorescencia en el que una longitud de onda excitadora (por lo general luz ultravioleta) desencadena la emisión de otra longitud de onda. La longitud de esta emisión depende de la índole del fluorocromo utilizado para marcar el anticuerpo. **b.** El método indirecto comprende dos procesos. Primero, los anticuerpos primarios específicos reaccionan con el antígeno de interés. Segundo, los anticuerpos secundarios, que están marcados con fluorocromo, reaccionan con los anticuerpos primarios. La apariencia de las estructuras marcadas dentro del tejido es la misma en ambos métodos y para verlas se necesita un microscopio de fluorescencia.

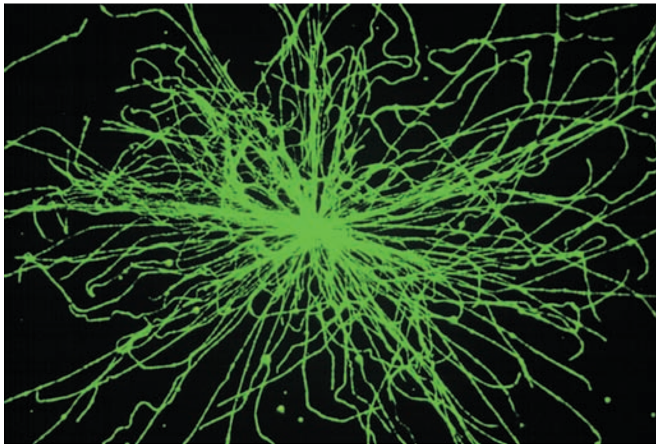


FIGURA 1-6 ▲ **Microtúbulos vistos con técnicas inmunocitoquímicas.** El comportamiento de los microtúbulos (elementos del citoesqueleto) obtenidos de células de tumores de mamarios humanos puede estudiarse in vitro mediante la cuantificación de su actividad de nucleación, que es iniciada por el centrosoma. Esta imagen se obtuvo con el microscopio de fluorescencia. Mediante el uso de técnicas de inmunofluorescencia indirecta, los microtúbulos se marcaron con una mezcla de anticuerpos monoclonales antitubulina α y antitubulina β (anticuerpos primarios) y éstos se visualizaron con anticuerpos secundarios conjugados con fluoresceína (inmunoglobulina G de cabra anti-ratón unida a isotiocianato de fluoresceína). La reacción antígeno-anticuerpo, realizada directamente sobre el cubreobjetos de vidrio, permitió ver las moléculas de tubulina responsables de la formación de más de 120 microtúbulos que aparecen en esta imagen. Estos se originan en el centriolo y se extienden desde él unos 20 a 25 μm para adquirir una distribución radial uniforme. 1 400 X. (Fotomicrografía gentileza de las Dras. Wilma L. Lingle y Vivian A. Negron).

mas, uno por cada clon de linfocito B activado fusionado a la célula del mieloma, que conserva su capacidad de secretar un solo tipo de anticuerpo (monoclonal) y que al mismo tiempo es una célula inmortal. Por ejemplo, para obtener anticuerpos monoclonales contra moléculas de actina humana, los linfocitos B de los órganos linfáticos de conejos inmunizados con esta actina deben fusionarse con células de mieloma, y posteriormente identificar los hibridomas que secreten un anticuerpo monoclonal que reconozca a dicha actina.

Para localizar un antígeno diana (o blanco) en células y tejidos, se utilizan técnicas inmunocitoquímicas tanto directas como indirectas.

La técnica de inmunocitoquímica más antigua utilizada para la identificación de la distribución de un antígeno dentro de las células y tejidos se conoce como **inmunofluorescencia directa.** Esta técnica utiliza un **anticuerpo primario** (ya sea policlonal o monoclonal) marcado con fluorocromo que reacciona con el antígeno dentro de la muestra (fig. 1-5a). Como procedimiento de un solo paso, este método involucra un único anticuerpo marcado. La visualización de las estructuras no es ideal debido a la baja intensidad de la emisión de la señal. Debido a la sensibilidad subóptima, los métodos de inmunofluorescencia directa están siendo reemplazados cada vez más por los métodos indirectos.

La inmunofluorescencia indirecta proporciona una sensibilidad mucho mayor que los métodos directos y a menudo recibe el nombre de "técnica del emparedado" o "de la capa doble". En lugar de conjugar un fluorocromo con un anticuerpo (primario) específico dirigido contra el antígeno de interés (p. ej., una molécula de actina de rata), el fluorocromo se conjuga con un **anticuerpo secundario** dirigido contra el anticuerpo primario de rata (es decir, p. ej., anticuerpo de cabra dirigido contra el anticuerpo de rata; fig. 1-5b). Por lo tanto, cuando la fluoresceína se conjuga directamente con el anticuerpo primario específico, el método es directo; cuando la fluoresceína se conjuga con un anticuerpo secundario, el método es indirecto. El método indirecto aumenta en forma considerable la emisión de la señal de fluorescencia del tejido. Una ventaja adicional del método de marcaje indirecto

Es que un solo anticuerpo secundario se puede utilizar para localizar la unión específica de tejido de diferentes anticuerpos primarios (fig. 1-6). Para los estudios microscópicos, el anticuerpo secundario puede conjugarse con diferentes colorantes fluorescentes de modo que se vean múltiples marcas en el mismo corte de tejido (v. fig. 1-4). Las desventajas de la inmunofluorescencia indirecta son que es cara, requiere de mucho trabajo y no se adapta con facilidad a los procedimientos automatizados.

También es posible conjugar anticuerpos policlonales o monoclonales con otras sustancias, como enzimas (p. ej., peroxidasa de rábano), que convierten sustratos incoloros (p. ej., DAB) en un producto insoluble de un color específico que precipita en el sitio de la reacción enzimática. La tinción que resulta de este **método de inmunoperoxidasa** se puede observar en el microscopio óptico (v. fig. 1-3b), ya sea con técnicas inmunocitoquímicas directas o indirectas. En otra variante, el oro coloidal o ferritina (una molécula que contiene hierro) se pueden unir a la molécula de anticuerpo. Estos marcadores densos en electrones pueden verse directamente con el microscopio electrónico.

Técnicas de hibridación

La hibridación es un método de localización de ARN mensajero (ARNm) o ADN mediante la hibridación de la secuencia de interés con una sonda de nucleótidos de secuencia complementaria.

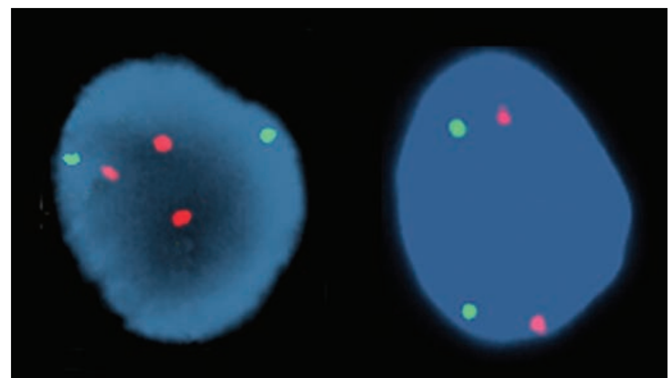


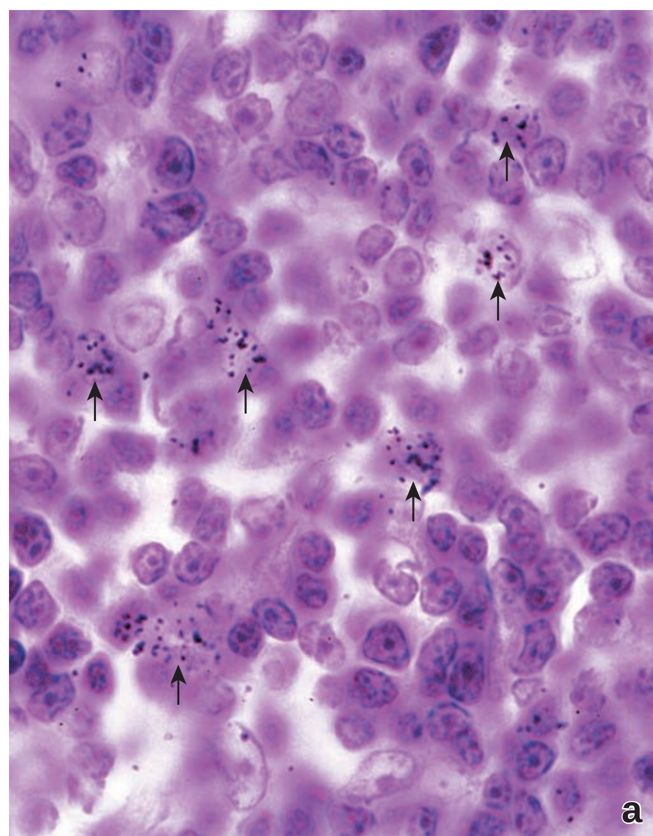
FIGURA 1-7 ▲ **Ejemplo de la técnica FISH utilizada en una prueba de detección prenatal.** Núcleos en interfase de células obtenidas de muestras de líquido amniótico se hibridaron con dos sondas de ADN específicas. La sonda *naranja* (LSI 21) es específica para un locus del cromosoma 21, y la sonda verde (LSI 13) es específica para un locus del cromosoma 13. El núcleo a la derecha proviene de una muestra de líquido amniótico normal y exhibe dos señales verdes y *dos naranjas*, lo que indica que hay dos copias de los cromosomas 13 y 21, respectivamente. El núcleo de la izquierda tiene tres señales naranjas, que indican una trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down). El ADN se ha teñido de azul con un colorante de contraste no específico (DAPI) para tornar visible el núcleo. 1 250 X. (Gentileza del Dr. Robert B. Jenkins).

En general, el término **hibridación** describe la capacidad de las moléculas monocatenarias de ARN o ADN para interactuar (hibridar) con secuencias complementarias. En el laboratorio, la hibridación requiere el aislamiento del ADN o ARN, que se mezcla a continuación con una secuencia de nucleótidos complementaria (denominada **sonda de nucleótidos**). Los híbridos se detectan más a menudo usando un marcador radiactivo unido a un componente del híbrido.

La unión de la sonda y la secuencia puede tener lugar en una solución o en una membrana de nitrocelulosa. En la ***hibridación in situ,*** la localización del ARNm o ADN específico (p.ej., ARNm para insulina) se realiza directamente dentro de las células o tejidos, como células de cultivo o embriones enteros, adicionando la sonda de nucléotidos marcada radiactivamente. Esta técnica permite la localización de secuencias de nucleótidos específicas tan pequeñas como 10 o 20 copias de ARNm o ADN por célula.

En la hibridación *in situ* se utilizan diversas **sondas de nucleótidos.** Las sondas de oligonucleótidos pueden contener un mínimo de 20 a 40 nucleótidos. Las sondas de ADN monocatenario o bicatenario son mucho más largas y pueden contener hasta 1 000 nucleótidos. Para la localización específica del ARNm, se utilizan sondas de ARN complementarias. Estas sondas se marcan con isótopos radioactivos (p. ej., ^{32}P, ^{35}S, ^{3}H), un nucleótido modificado específicamente (digoxigenina), o biotina (un marcador multipropósito covalente utilizado con frecuencia). Las sondas radioactivas se pueden detectar y visualizar mediante la autorradiografía. La digoxigenina y la biotina se detectan por métodos inmunocitoquímicos y citoquímicos, respectivamente.

La fuerza de los enlaces entre la sonda y la secuencia complementaria depende del tipo de ácido nucleico en las dos cadenas. Un enlace más fuerte se forma entre una sonda de ADN y una cadena de ADN complementaria y el más débil lo hace entre una sonda de ARN y cadena de ARN complementaria. Si se espera que una muestra de tejido contenga una cantidad muy pequeña de ARNm o un transcrito vírico, puede utilizarse la amplificación de la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)** para el ADN o la **PCR con transcriptasa inversa (RT-PCR)** para el ARN. Las transcripciones amplificadas obtenidas durante estos procedimientos suelen detectarse mediante el uso de sondas de nucleótidos complementarias marcadas en técnicas de hibridación *in situ* estándares.



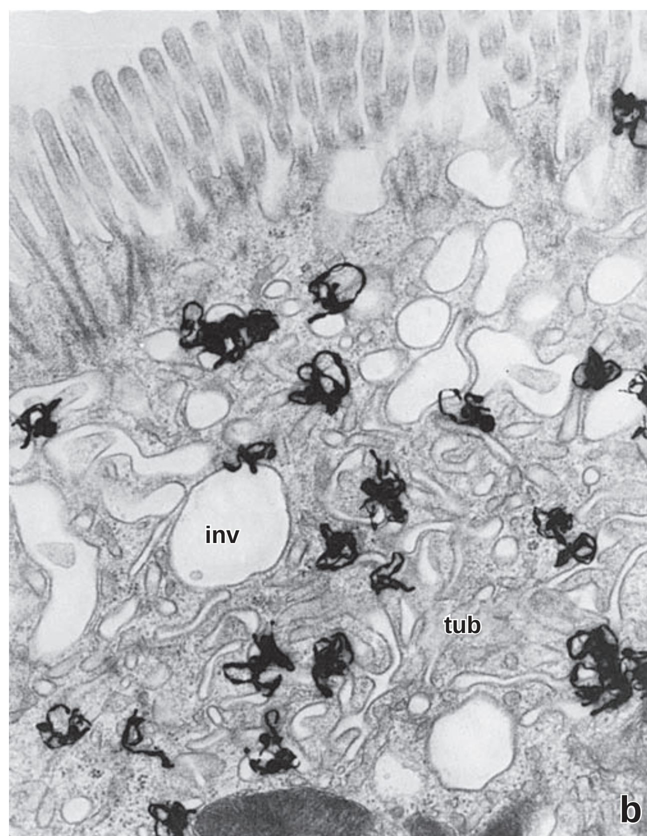


FIGURA 1-8 ▲ Ejemplos de autorradiografía óptica y electrónica. a. Fotomicrografía de un corte de ganglio linfático de un animal al que se le administró timidina tritiada [3H]. Algunas de las células exhiben aglomeraciones de gránulos de plata metálica con el aspecto de pequeñas partículas negras (*flechas*). Estas células han sintetizado ADN en preparación para la división celular y han incorporado la [^{3}H] timidina en el ADN recién formado. Con el tiempo, las partículas radiactivas de baja energía emitidas por la [^{3}H] timidina chocan contra los cristales de haluro de plata de una emulsión fotográfica que cubre la muestra (exposición) y crea una imagen latente (como hace la luz al incidir sobre la película de una cámara de fotos). Durante el revelado del portaobjetos cubierto con la emulsión, la imagen latente, en realidad el haluro de plata activado, se reduce a plata metálica, que aparece como gránulos negros en el microscopio. 1 200 X. (Preparado original gentileza del Dr. Ernst Kallenbach). **b.** Autorradiografía microscópica electrónica de la región apical de una célula absortiva intestinal. Se le inyectó a un animal ^{125}I unido a factor de crecimiento nervioso (NGF) y la muestra de tejido se retiró 1 hora más tarde. Después se preparó de una manera similar a la de la microscopía óptica. El tamaño relativamente pequeño de los gránulos de plata contribuye a la localización precisa de los complejos ^{125}I -NGF. Debe observarse que los gránulos de plata se concentran en la de invaginaciones apicales (inv) y en las siluetas tubulares endosómicas tempranas (*tub*). 32 000 X. (Fotomicrografía electrónica gentileza de la Dra. Marian R. Neutra).

TABLA 1-3 Resolución del ojo en comparación con la de los microscopios

Distancia entre los puntos que se resuelven	
Ojo humano	0,2 mm
Microscopio óptico de campo claro	0,2 µm
MEB	2,5 nm
MET	
En la teoría	0,05 nm
En la práctica	1,0 nm
Microscopio de fuerza atómica	50,0 pm

MEB, microscopio electrónico de barrido; MET, microscopio electrónico de transmisión.

Recientemente, los colorantes fluorescentes se han combinado con sondas de nucleótidos, por lo que es posible visualizar múltiples sondas al mismo tiempo (fig. 1-7). Esta técnica, llamada **técnica de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)**, tiene un uso muy difundido en clínica para las pruebas genéticas. Por ejemplo, una sonda hibridada con cromosomas en metafase se puede usar para identificar la posición cromosómica de un gen. La **técnica FISH** se utiliza para examinar simultáneamente los cromosomas, la expresión génica y la distribución de los productos génicos como las proteínas patológicas o anómalas. En la actualidad, muchas **sondas fluorescentes** específicas están disponibles comercialmente y se utilizan en clínica para los **procedimientos de cribado** para el cáncer cervical o para la detección de células infectadas con el VIH. La técnica FISH también se puede utilizar para examinar los cromosomas de los linfocitos de los astronautas para estimar la dosis de radiación absorbida por ellos durante su estadía en el espacio. La frecuencia de translocaciones cromosómicas en linfocitos es proporcional a la dosis de radiación absorbida.

Autorradiografía

La autorradiografía utiliza una emulsión fotográfica que se coloca sobre un corte histológico para localizar material radiactivo en los tejidos.

Muchos precursores moleculares pequeños de moléculas más grandes, como los aminoácidos que integran las proteínas y los nucleótidos que forman los ácidos nucleicos, se pueden marcar mediante la incorporación de un átomo radiactivo o de varios en su estructura molecular. A continuación, se investiga la radiactividad para detectar las moléculas más grandes en células y tejidos. Las moléculas precursoras marcadas pueden inyectarse en los animales o introducirse en células u órganos de cultivo. De esta manera, se han estudiado la síntesis de ADN y la posterior división celular, la síntesis y la secreción de proteínas por las células y la localización de los productos sintetizados dentro de las células y en la matriz extracelular.

Los cortes de las muestras que han incorporado material radiactivo se montan en portaobjetos. En la oscuridad, el portaobjetos suele sumergirse en una emulsión fotográfica fundida, produciendo de este modo una película fotográfica delgada sobre su superficie. Después de la exposición adecuada en una cámara oscura, por lo general durante días a semanas, la emulsión expuesta se revela con las técnicas fotográficas comunes y el portaobjetos con la muestra se mantiene siempre sellado con un cubreobjetos. Los preparados se pueden teñir antes o después de la exposición y revelado. Por medio de este procedimiento, se exponen y se revelan los gránulos de plata en la emulsión sobre las moléculas marcadas radiactivamente y aparecen como puntos oscuros que recubren el sitio de la emisión radiactiva cuando la muestra se examina con el microscopio óptico (fig. 1-8a).

Estos gránulos pueden utilizarse simplemente para indicar la ubicación de una sustancia o pueden contarse para proporcionar información semicuantitativa sobre la cantidad de una sustancia dada en un sitio específico. Por ejemplo, después de inyectar timidina tritiada a un animal, las células que han incorporado este nucleótido en su ADN antes de dividirse tendrán aproximadamente el doble de gránulos de plata sobre sus núcleos que las células que se han dividido después de la incorporación del nucleótido marcado.

La autorradiografía también puede practicarse sobre cortes delgados de material incluido en plástico para su observación con el ME. En esencia, se utilizan los mismos procedimientos, pero como ocurre con todas las técnicas de preparación de MET, los procesos son mucho más delicados y difíciles; sin embargo, también producen una resolución mucho mayor y una detección más precisa (fig. 1-8b).



MICROSCOPÍA

Microscopía óptica

Un microscopio, ya sea simple (una sola lente) o compuesto (lentes múltiples), es un instrumento que amplifica una imagen y permite ver más detalles de lo que es posible a simple vista. El microscopio más simple es una lupa o un par de gafas o anteojos para leer.

El poder de resolución del ojo humano, es decir, la distancia a la que deben estar dos objetos para que se vean por separado (0,2 mm), está determinado por el espacio que hay entre las células fotorreceptoras contiguas de la retina. La función de un microscopio es la de ampliar una imagen a un nivel en el que la retina pueda resolver la información que, de otro modo, estaría por debajo de su límite de resolución. La tabla 1-3 compara la resolución del ojo con la de diversos microscopios.

El poder de resolución es la capacidad de una lente de microscopio o sistema óptico para obtener imágenes separadas de objetos que están muy cerca unos de otros.

La resolución depende no sólo del sistema óptico, sino también de la longitud de onda de luz y de otros factores como el espesor de la muestra, la calidad de la fijación y la intensidad de la tinción. Con una luz de longitud de onda de 540 nm (v. tabla 1-1), luz proveniente de un filtro verde para la cual el ojo es muy sensible, y con lentes objetivo y condensador apropiados, la máxima resolución posible con un microscopio de campo claro sería de alrededor de 0,2 µm (v. cuadro 1-4, pág. 15 para una descripción del método de cálculo). Ésta es la resolución teórica y, como se ha mencionado, depende de que todas las condiciones

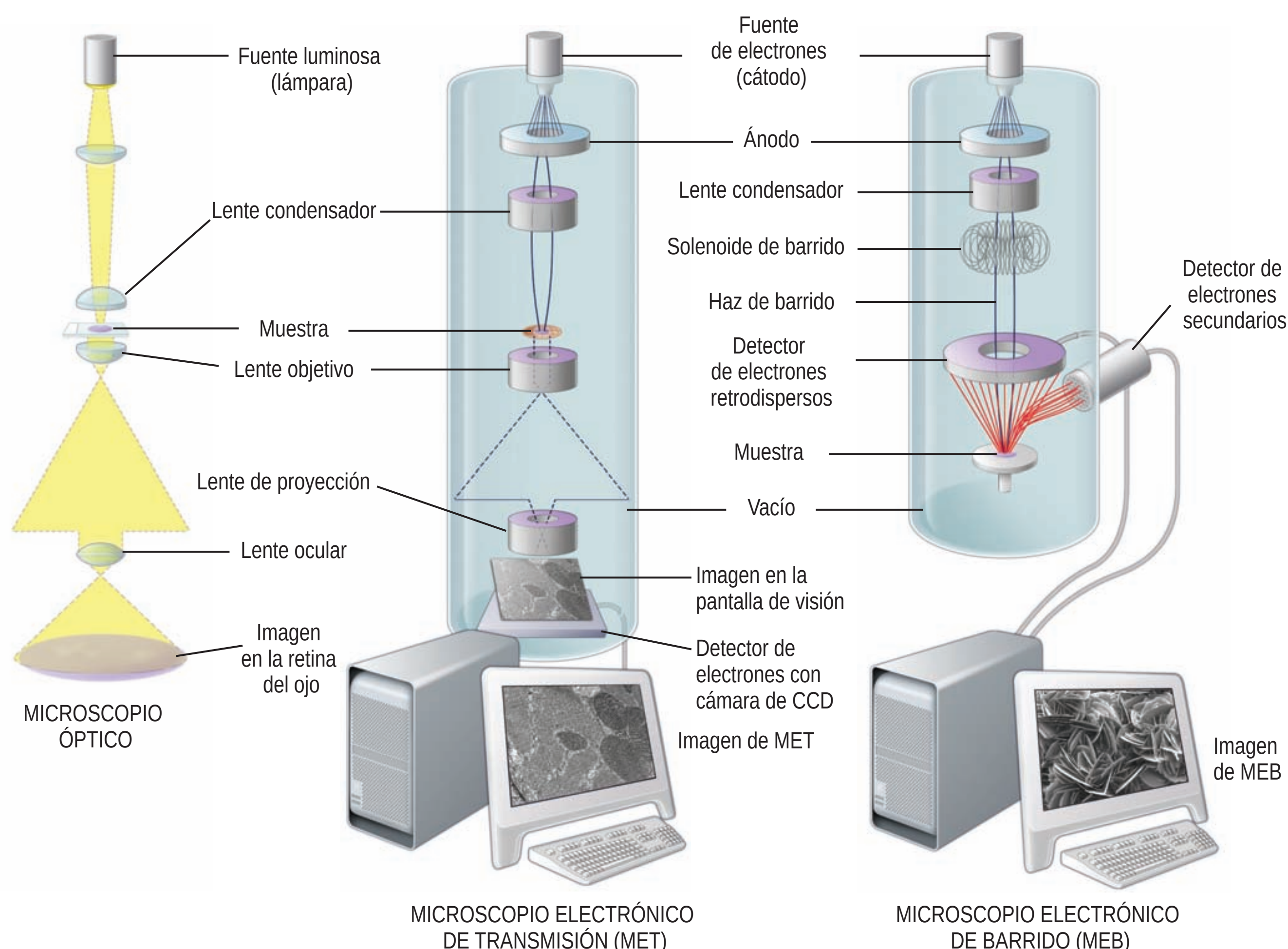


FIGURA 1-9 ▲ Diagramas comparativos de la formación de la imagen en diferentes tipos de microscopios Para una mejor comparación entre los tres tipos de microscopios, se muestra el microscopio óptico (*izquierda*) como si estuviera invertido, el MET (*medio*) y el MEB (*derecha*). Debe tenerse en cuenta que tanto en el MET como el MEB, las muestras deben mantenerse en un medio de gran vacío (10^{-4} a 10^{-7} Pa).

sean óptimas. *La lente ocular aumenta la imagen producida por la lente objetivo, pero no puede aumentar la resolución.*

En la investigación biológica moderna se dispone de varios microscopios ópticos para el uso general y especializado. Sus diferencias radican, en gran medida, en factores como la longitud de onda con la que se ilumina la muestra, en la alteración física de la luz que entra o sale de la muestra y en los procesos analíticos específicos que se pueden aplicar a la imagen final. En esta sección se describen brevemente estos instrumentos y sus aplicaciones.

El microscopio utilizado por la mayor parte de los estudiantes e investigadores es el microscopio de campo claro.

El microscopio de campo claro es el descendiente directo de los microscopios de uso muy difundido en el siglo XIX e iniciaron la primera gran era de la investigación histológica. Básicamente, los componentes del microscopio de campo claro (fig. 1-9) son los siguientes:

- **fuente luminosa** para la iluminación de la muestra (p. ej., una lámpara en la base del microscopio),
- **lente condensador** para enfocar el haz de luz a la altura de la muestra,
- **platina** sobre la que se coloca el portaobjetos,
- **lente objetivo** para recoger la luz que ha atravesado la muestra y
- **lente ocular** (o un par de lentes oculares en los microscopios binoculares, de uso más común) a través de la cual se puede examinar directamente la imagen formada por la lente de objetivo.

Para que una muestra pueda examinarse con el microscopio de campo claro, debe ser lo suficientemente fina para que la luz pase a través de ella. Si bien algo de luz es absorbida al atravesar la muestra, el sistema óptico del microscopio de campo claro no produce un grado útil de contraste en la muestra no teñida. Por esta razón, se utilizan los diversos métodos de tinción que se comentaron antes.

Examen de un preparado histológico con el microscopio óptico

Los órganos son tridimensionales, mientras que los cortes histológicos tan sólo tienen dos dimensiones. Como se comentó en la sección anterior “Preparación de los tejidos”, toda muestra de tejido preparado para su examen por microscopía óptica debe cortarse en rebanadas muy finas. Por tanto, de una muestra tridimensional de tejido se obtienen cortes bidimensionales. Uno de los mayores desafíos que enfrentan los estudiantes que utilizan el microscopio para estudiar la histología, es tratar de reconstruir mentalmente la tercera dimensión “faltante”.

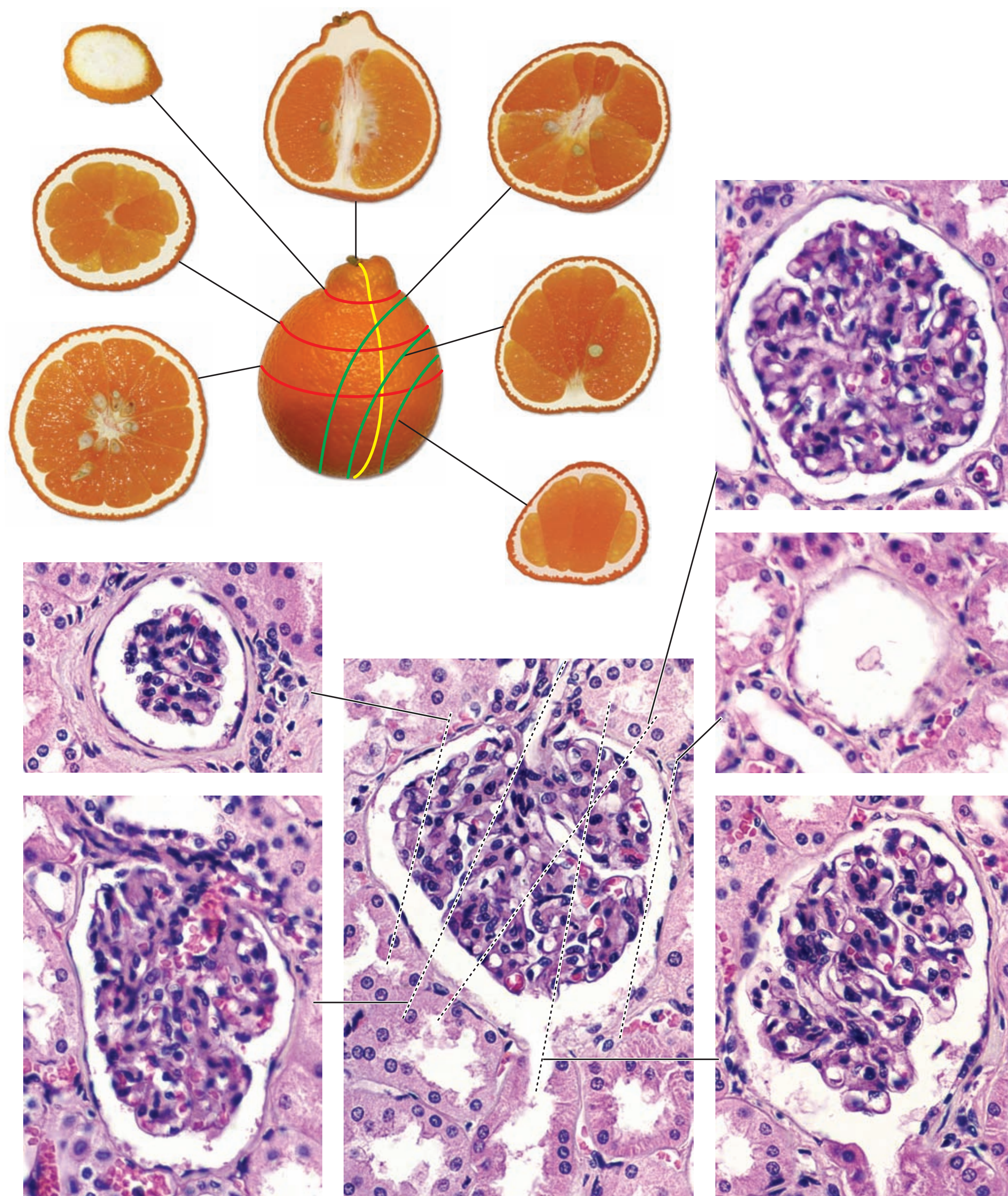


FIGURA 1-10 ▲ Ejemplo de cortes de una naranja y un corpúsculo renal. Las líneas de puntos dibujadas sobre la naranja entera indican el plano de corte que se correlaciona con cada superficie seccionada. Del mismo modo, los cortes diferentes a través de un corpúsculo renal, que también es una estructura esférica, exhiben diferencias en su aspecto. El tamaño y el aspecto de la estructura interna son un reflejo del plano de corte.

Por ejemplo, en la figura 1-10 se ilustran cortes en diferentes planos a través de una naranja. Téngase en cuenta que cada superficie de corte (indicada por la línea de puntos) de la naranja entera exhibe diversos tamaños y patrones de superficie, según la orientación del corte. Por consiguiente, al examinar un corte dado a través de la naranja, es importante ser capaz de reconstruir mentalmente la organización de la estructura y de sus componentes. Un ejemplo de una estructura histológica, en este caso, un corpúsculo renal, se muestra como aparecería en diferentes planos de corte (v. fig. 1-10). Nótese la marcada diferencia en cada corte del corpúsculo renal. Mediante el examen de una serie de estos cortes bidimensionales, es posible imaginar la configuración tridimensional de la estructura examinada.

CUADRO 1-4 Consideraciones funcionales: Uso correcto del microscopio óptico

Esta breve introducción al uso correcto del microscopio óptico se dirige a aquellos estudiantes que usarán el microscopio para el examen de rutina de los tejidos. Si los comentarios siguientes parecen elementales, sólo se debe a que la mayoría de los usuarios del microscopio no lo hacen aprovechando todas sus ventaja. A pesar del equipo sofisticado del que disponemos en la actualidad, en muchos casos se carece de instrucción formal necesaria sobre el uso correcto del microscopio óptico.

Los sistemas ópticos costosos y muy corregidos sólo pueden funcionar de forma óptima cuando los trayectos de los haces de iluminación y de observación están centrados y tienen un ajuste correcto. El uso de ajustes y alineamientos adecuados contribuirá sustancialmente al reconocimiento de detalles muy diminutos de la muestra y a la manifestación fidedigna de los colores para la visión directa o mediante la fotomicrografía.

La iluminación Köhler es una de las claves de la buena microscopía y está incorporada en el diseño de prácticamente todos los microscopios modernos que se usan en laboratorios o para la investigación. En la figura C1-4.1 se ilustran los dos trayectos de los rayos luminosos y todos los controles de ajustes de un microscopio moderno; es necesario seguir las instrucciones que se dan a continuación para obtener una iluminación adecuada en el microscopio.

Los pasos del **ajuste necesarios** para conseguir una buena iluminación Köhler son pocos y sencillos:

- Se enfoca la muestra
- Se cierra el diafragma de campo
- Se enfoca el condensador moviéndolo hacia arriba o hacia abajo hasta que el contorno de su diafragma de campo aparezca bien nítido (en foco).
- Se centra el diafragma de campo con los controles de centrado de la subplatina (donde está el condensador). Después se abre el diafragma de campo hasta que el haz luminoso cubra todo el campo observado.
- Se retira el ocular (o se usa un telescopio de centrado o un accesorio telescópico de fase si se dispone de ellos) y se observa la pupila de salida del objetivo. Así se verá un campo circular iluminado cuyo radio es directamente proporcional a la abertura numérica del objetivo. A medida que se cierra el diafragma del condensador, su contorno aparecerá dentro de este campo circular. Para la mayor parte de los preparados teñidos, el diafragma del condensador debe cerrarse hasta cubrir aproximadamente dos terceras partes de la abertura del objetivo. El resultado de este ajuste es el mejor equilibrio entre la resolución y el contraste (que no es más que la diferencia de intensidades entre las regiones claras y oscuras de la muestra).

Si se ponen en práctica estos cinco consejos simples, la imagen obtenida será la mejor que permita la óptica del microscopio. Ahora veamos por qué.

Primero, ¿por qué ajustamos el diafragma de un campo para cubrir sólo el campo observado? El iluminar un campo más grande que el sistema óptico puede “ver” sólo conduce a reflexiones internas o una pérdida de luz lo cual trae como consecuencia más “ruido” o una disminución del contraste de la imagen.

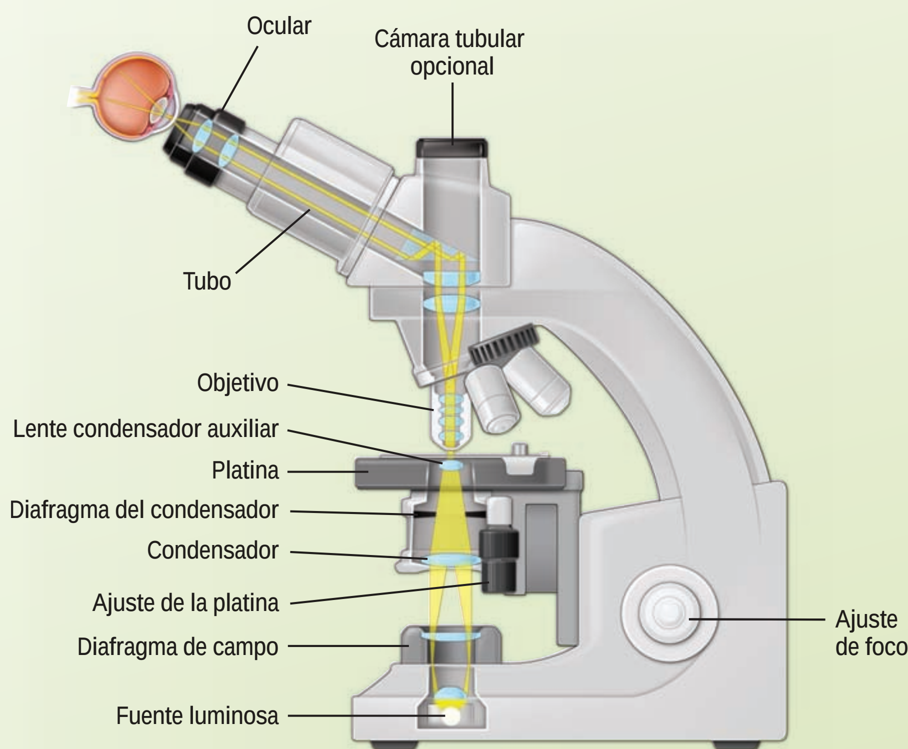


FIGURA C1-4.1 ▲ Diagrama de un microscopio óptico típico. Este dibujo muestra un corte transversal del microscopio, sus componentes operacionales y el trayecto de la luz.

(Continúa en página 16)

CUADRO 1-4 Consideraciones funcionales: uso correcto del microscopio óptico (cont.)

Segundo, ¿por qué se pone énfasis en el ajuste del diafragma del condensador o, en otras palabras, en la abertura de iluminación? Este diafragma ejerce gran influencia sobre la resolución y el contraste con que se pueden observar ciertos detalles de la muestra.

Para la mayoría de las aplicaciones prácticas, la resolución está determinada por la ecuación

$$d = \frac{\lambda}{AN_{objectivo} + AN_{condensador}}$$

donde

d = es la distancia entre los puntos de detalle resuelto (en nm),
λ = Es la longitud de onda de la luz utilizada (verde = 540 nm),
NA = Es la abertura numérica o seno de la mitad del ángulo limitado por los rayos más periféricos que, partiendo de un punto cualquiera del objeto, penetran en el objetivo (o condensador) y contribuyen a la formación de la imagen, multiplicado por el índice de refracción del medio interpuesto entre el objetivo (o condensador) y la muestra.

¿Cómo la longitud de onda y la abertura numérica ejercen influencia directa sobre la resolución? Las estructuras de la muestra refractan la luz. El ángulo de refracción es directamente proporcional a la longitud de onda e inversamente proporcional al espacio entre las estructuras. Según Ernst Abbé, un espacio estructural dado sólo puede resolverse cuando el sistema óptico de observación (objetivo) puede ver cierta cantidad de luz refractada producida por el espaciado. A mayor abertura del objetivo, mayor cantidad de luz refractada participa en la formación de la imagen, con lo que se resuelven detalles menores y las imágenes son más nítidas.

Sin embargo, nuestra fórmula sencilla demuestra que la abertura del condensador es tan importante como la abertura del objetivo. Y esto es lógico si se considera el ángulo de refracción de un haz oblicuo o uno de abertura mayor. Este ángulo se mantiene esencialmente constante, pero se le presenta al objetivo de manera tal que puede ser captado con facilidad.

¿Cómo afecta al contraste el ajuste de la abertura? En teoría lo más cercano a la transferencia real de contraste entre la muestra e imagen se obtendría por la interacción (interferencia) entre los rayos no refractados y todos aquellos refractados.

Para la transferencia de contraste entre transmisión total y absorción completa en una muestra, la relación de intensidad entre la luz refractada y la no refractada tendría que ser 1:1 para obtener una interferencia destructiva total (negro) o una interferencia constructiva total (blanco). Cuando la abertura del condensador es igual a la abertura del objetivo, la luz no refractada penetra el objetivo con intensidad completa pero la luz refractada sólo puede hacerlo de forma parcial, lo cual produce una disminución del contraste. En otras palabras, cerrando la abertura del condensador hasta las dos terceras partes de la abertura del objetivo se consigue una relación de intensidad entre la luz refractada y la luz no refractada que se acerca a 1:1 y en consecuencia optimiza el contraste. Si se cierra la abertura del condensador (o se baja el condensador) y se pierde este equilibrio, se producirán fenómenos de interferencia o artefactos de la imagen, como anillos de refracción o líneas que rodean las distintas estructuras de la muestra. La mayor parte de las técnicas microscópicas empleadas para aumentar el contraste (p. ej., campo oscuro, iluminación oblicua, contraste de fase, modulación de contraste) tiene su fundamento en el mismo principio, es decir que suprimen o reducen la intensidad de la luz no refractada para mejorar un contraste de la muestra que es inherentemente bajo.

Si se siguen los pasos descritos y se mantienen limpias las lentes, la calidad y la fidelidad de las imágenes observadas sólo variarán de acuerdo con la capacidad de funcionamiento del sistema óptico.

En todas las etapas de la preparación del tejido pueden generarse artefactos en preparados histológicos.

La realización de un preparado histológico requiere de una serie de pasos que comienzan con la recolección de la muestra y termina con la colocación del cubreobjetos. En cada paso puede introducirse un **artefacto** (un error en el proceso de preparación). En general, los artefactos que aparecen en el preparado terminado están vinculados con la metodología, el equipo o los reactivos utilizados durante la preparación. La poca pureza de las sustancias químicas y de los reactivos utilizados en el proceso (fijadores, reactivos y colorantes), las imperfecciones en la ejecución de la metodología (intervalos de fijación demasiado cortos o demasiado largos, deshidratación, inclusión, coloración o descuidos en el montaje y la colocación del cubreobjetos) o equipo inadecuado (p. ej., un microtomo con una cuchilla defectuosa) puede producir artefactos en el preparado final. Es importante que los estudiantes adviertan que no todos los preparados de su colección son perfectos y que estén familiarizados con los artefactos más comunes.

Otros sistemas ópticos

Además del microscopio de campo claro, de uso habitual en el examen de rutina de los preparados histológicos, en los laboratorios clínicos y de investigación se aplican otros sistemas ópticos (descritos a continuación). Algunos de ellos se utilizan para aumentar el contraste sin teñir (como el microscopio de contraste de fase), mientras que otros están diseñados para visualizar estructuras mediante el uso de técnicas específicas como la inmunofluorescencia (microscopios de fluorescencia y confocales).

El microscopio de contraste de fases permite el examen de células y tejidos no teñidos y es especialmente útil para estudiar células vivas.

El **microscopio de contraste de fases** aprovecha las pequeñas diferencias en el índice de refracción que hay en diferentes partes de una muestra de células o tejidos. La luz que atraviesa regiones de índice de refracción relativamente alto (las zonas más densas) se refracta y queda fuera de fase con respecto al haz de luz que ha pasado por la muestra. El microscopio de

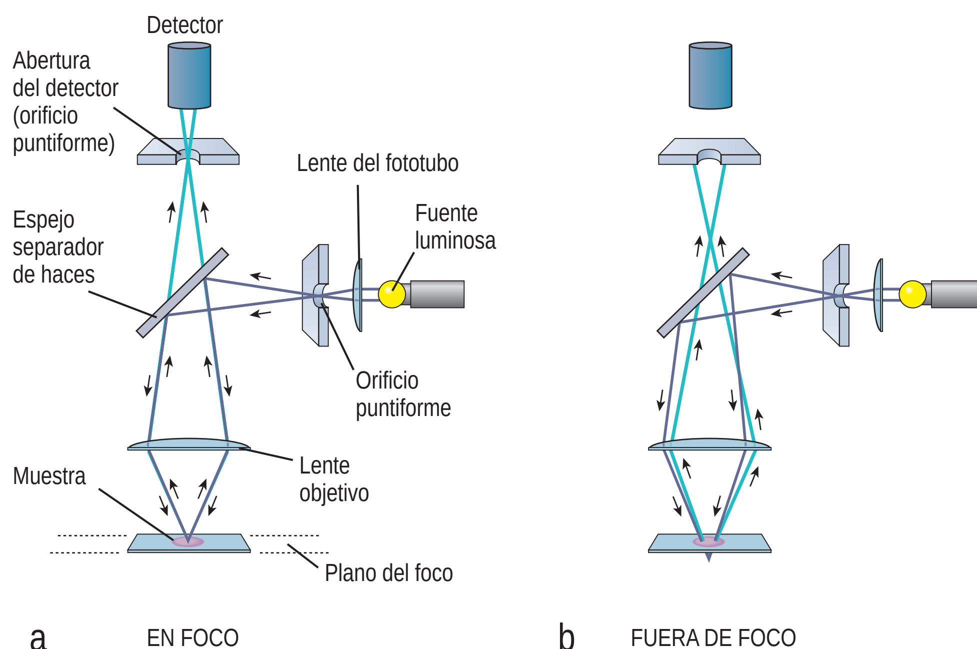


FIGURA 1-11 ▲ Diagrama de la luz emitida en foco y fuera de foco en el microscopio confocal. a. Este diagrama muestra la trayectoria del haz láser y de la luz emitida cuando la estructura formadora de imágenes está directamente en el foco de la lente. La pantalla con un orificio puntiforme al otro lado del sistema óptico del microscopio confocal permite que la luz de la estructura en foco atraviese el orificio. Posteriormente, programas informáticos traducen la luz en una imagen. Debido a que el punto focal de la lente del objetivo del microscopio forma una imagen nítida a la altura en la que está el orificio puntiforme, estos dos puntos se denominan *puntos confocales*. **b.** Este diagrama muestra el trayecto del haz láser y de la luz emitida, que está fuera de foco en relación con el orificio puntiforme. Por lo tanto, la luz de la muestra bloqueada por el orificio puntiforme nunca se detecta.

contraste de fases capta las longitudes de onda que están fuera de fase y las dirige a través de una serie de anillos ópticos en las lentes condensador y objetivo, con lo que en esencia se elimina la amplitud de la porción del haz refractado inicialmente y se produce un contraste en la imagen. Las partes oscuras de la imagen corresponden a las regiones densas de la muestra; las claras corresponden a regiones menos densas. Por consiguiente, el microscopio de contraste de fase se utiliza para examinar las células y tejidos vivos (como las células de cultivo) y también se usa mucho para examinar cortes semifinos no teñidos (de alrededor de 0,5 µm) de material incluido en plástico.

Dos modificaciones del microscopio de contraste de fase son el **microscopio de interferencia**, que también permite la cuantificación de la masa tisular y el **microscopio de interferencia diferencial** (usando óptica de Nomarski), que presenta una utilidad especial para valorar las propiedades de la superficie de las células y otras muestras biológicas

En la microscopía de campo oscuro, la lente objetivo no capta luz directa proveniente de la fuente luminosa.

En la **microscopía de campo oscuro**, sólo la luz refractada por las estructuras de la muestra penetra en el objetivo. El microscopio de campo oscuro está equipado con un condensador especial que ilumina el preparado con mucha intensidad y de forma oblicua. Así, el campo de visión aparece como un fondo oscuro en el que las pequeñas partículas en la muestra que reflejan parte de la luz en el objetivo aparecen brillantes.

El efecto es similar al que producen las partículas de polvo en el haz luminoso de un proyector de diapositivas en una habitación oscura. La luz reflejada por las partículas de polvo llega a la retina del ojo y eso las hace visibles.

La resolución del microscopio de campo oscuro no puede ser mejor que la del microscopio de campo claro, dado que ambos usan luz de la misma longitud de onda. No obstante, en las imágenes de campo oscuro pueden detectarse partículas individuales más pequeñas debido al mayor contraste obtenido.

El microscopio de campo oscuro es útil en el examen de autorradiografías, en la que los gránulos de plata revelados aparecen blancos en un fondo oscuro. En clínica, la **microscopía de campo** oscuro se utiliza para la detección de cristales de la orina, como los de ácido úrico y oxalato y en la identificación de bacterias específicas, como **espiroquetas**; en particular, *Treponema pallidum*, el microorganismo causante de la **sífilis**, una enfermedad de transmisión sexual.

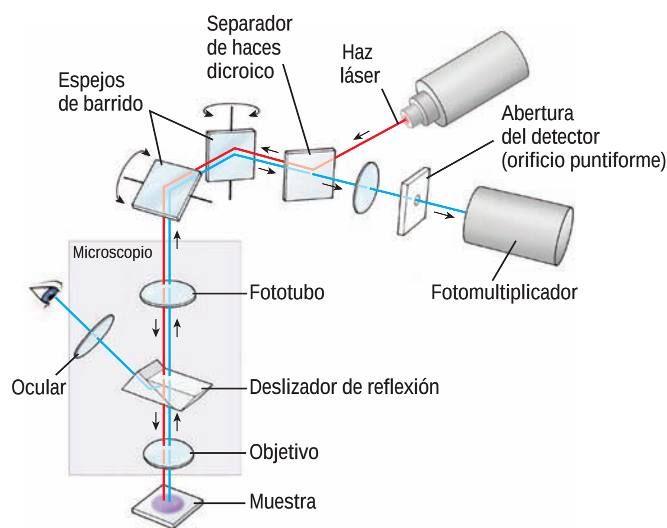


FIGURA 1-12 ▲ Estructura del microscopio confocal y diagrama del trayecto de los rayos. La fuente luminosa del microscopio confocal es un generador láser. El haz láser (*línea roja*) que se dirige a la muestra de tejido primero atraviesa un divisor de haces dicroico y después pasa por dos espejos de barrido móviles; estos espejos barren el haz láser por la muestra en las coordenadas *x* e *y*. Finalmente, el haz láser entra en el microscopio y atraviesa su sistema óptico para iluminar la muestra de tejido que se desea examinar. La luz emitida por la muestra de tejido iluminada (*línea azul*) retorna por el sistema óptico del microscopio, pasa por ambos espejos de barrido, atraviesa el separador de haces y se enfoca en el orificio puntiforme. La luz que atraviesa este orificio es captada y registrada por el dispositivo detector conectado a una computadora que forma la imagen, un píxel a la vez.

El microscopio de fluorescencia aprovecha la capacidad de ciertas moléculas de fluorescer bajo la luz ultravioleta.

Una molécula que fluoresce emite luz de longitudes de onda dentro del espectro visible cuando se expone a una fuente ultravioleta (UV). El **microscopio de fluorescencia** se utiliza para la detección de moléculas con fluorescencia natural (autofluorescencia) como la vitamina A y algunos neurotransmisores. Sin embargo, debido a que las moléculas autofluorescentes no son muchas, la aplicación principal de este microscopio consiste en examinar la fluorescencia secundaria, como en la detección de antígenos o anticuerpos en los procedimientos de tinción inmunocitoquímica (v. fig. 1-6). Moléculas fluorescentes específicas también pueden inyectarse en un animal o directamente en las células y se utilizan como marcadores. Tales métodos han sido útiles en el estudio de uniones intercelulares (del tipo de los nexos), en la localización del trayecto de fibras nerviosas en neurobiología y en la detección de marcadores fluorescentes del crecimiento de los tejidos mineralizados.

Entre la fuente de luz UV y la muestra se insertan varios filtros para producir luz monocromática o cuasimonocromática (de una sola longitud de onda o de longitud de onda de banda estrecha). Un segundo conjunto de filtros colocados entre la muestra y el objetivo permite que sólo la estrecha banda de longitud de onda de la fluorescencia llegue al ojo, a una emulsión fotográfica o a otro procesador analítico.

El microscopio ultravioleta utiliza lentes de cuarzo con una fuente de luz ultravioleta.

La imagen en el **microscopio ultravioleta** (UV) depende de la absorción de luz UV por las moléculas en la muestra.

La fuente UV tiene una longitud de onda de alrededor de 200 nm. Así, el microscopio UV puede llegar a una resolución de 0,1 µm . En principio, la microscopia UV se asemeja al funcionamiento de un espectrofotómetro; los resultados, por lo general, se registran de forma fotográfica. La muestra no se puede inspeccionar directamente a través de una lente ocular ya que la luz UV no es visible y lesiona el ojo.

La microscopía UV es útil en la detección de ácidos nucleicos, específicamente las bases de purina y pirimidina de los nucleótidos. También es útil para la detección de proteínas que contienen ciertos aminoácidos. Utilizando longitudes de onda específicas de iluminación, las mediciones espectrofotométricas UV se hacen por lo general a través del microscopio UV para determinar de forma cuantitativa la cantidad de ADN y ARN en las células individuales. Como se describe en el cuadro 1-2 en la página 7, la microespectrofotometría de Feulgen se utiliza en clínica para valorar el grado de ploidía (múltiplos de la cantidad normal de ADN) en muestras tumorales.

El microscopio confocal de barrido combina componentes de un microscopio óptico de campo claro con un sistema de barrido para diseccionar una muestra ópticamente.

El **microscopio confocal de barrido** permite la visualización de una muestra biológica en tres dimensiones. Las dos lentes del microscopio confocal (objetivo y fototubo) están perfectamente alineadas para enfocar la luz proveniente del punto focal de una lente hasta el punto focal de la otra. La diferencia principal entre un microscopio convencional y uno confocal es la adición de una **abertura de detector** (orificio puntiforme), que está en conjunción con el punto focal de la lente; por lo tanto, es **confocal**. Este orificio de posición precisa sólo permite que pase la luz "en foco" hacia el dispositivo fotomultiplicador (detector), mientras que la luz "fuera de foco" tiene bloqueada la entrada al detector (fig. 1-11). Este sistema tiene la capacidad de obtener una resolución (0,2 a 0,5 µm) y una claridad excepcionales de un corte fino de una muestra biológica simplemente por rechazar la luz fuera de foco. El microscopio confocal utiliza un sistema de iluminación láser que es fuertemente convergente y, por tanto, produce una luz excitadora de alta intensidad en la forma de un punto de exploración superficial. Se utiliza un sistema de espejos para mover el láser a través de la muestra, de manera que se ilumine un solo punto a la vez (fig. 1-12). Se exploran muchos puntos individuales en el mismo plano focal y un programa informático reconstruye la imagen a partir de los datos registrados durante la exploración. En este aspecto, la microscopia confocal se asemeja a la tomografía axial computarizada (TAC).

Por otra parte, al usar sólo la profundidad estrecha de la imagen que tiene el foco, es posible crear imágenes múltiples de diferentes profundidades dentro de la muestra. Así, se puede diseccionar, literalmente, capa por capa todo el espesor de la muestra. También es posible utilizar una computadora para realizar reconstrucciones tridimensionales de una serie de estas imágenes. Debido a que cada imagen individual situada a una profundidad específica dentro de la muestra es muy fuerte, la imagen tridimensional resultante tiene iguales características de nitidez. Por otra parte, una vez que el equipo ha reunido cada imagen seccionada, la imagen tridimensional reconstruida puede rotarse para su visualización en la computadora o a través de Internet desde cualquier ángulo deseado (v. fig. 1-4).

El microscopio de polarización tiene su fundamento en el hecho de que las moléculas o los conjuntos de moléculas muy bien ordenados pueden rotar el ángulo del plano de la luz polarizada.

El **microscopio de polarización** es una simple modificación del microscopio óptico de campo claro en la cual un filtro de polarización, llamado **polarizador**, se coloca entre la fuente de luz y la muestra, y un segundo filtro, llamado **analizador**, se instala entre la lente objetivo y el observador.

Tanto el polarizador como el analizador pueden rotarse; la diferencia entre sus ángulos de rotación se utiliza para determinar el grado por el cual una estructura afecta el haz de luz polarizada. La capacidad de una matriz de cristal o sustancias paracristalinas de rotar el plano de luz polarizada se llama **birrefringencia** (refracción doble). El músculo estriado y las inclusiones cristaloides en las células intersticiales (células de Leydig) testiculares, entre otras estructuras comunes, exhiben birrefringencia.

Microscopía electrónica

Hay dos tipos de microscopios electrónicos que proporcionan datos morfológicos y analíticos en las células y tejidos: el microscopio electrónico de transmisión (MET) y el microscopio electrónico de barrido (MEB). El adelanto principal en el ME en comparación con el microscopio óptico es que la longitud de onda del haz de ME es unas 2 000 veces menor que la del haz de luz del microscopio óptico, lo que aumenta la resolución por un factor de 10^3.

El MET utiliza la interacción de un haz de electrones con la muestra para producir una imagen.

La óptica del microscopio electrónico de transmisión es, en principio, similar a la del microscopio óptico (v. fig. 1-9), excepto que el MET utiliza un haz de electrones en lugar de un haz de luz. El principio del microscopio es el siguiente:

- Una fuente de electrones (**cátodo, cañón de electrones**), como un filamento de tungsteno calentado, emite electrones.
- Los electrones son atraídos hacia un **ánodo.**
- Una diferencia eléctrica entre el cátodo y el ánodo imparte a los electrones un voltaje de aceleración de entre 20 000 y 200 000 voltios, generando el **haz de electrones.**
- El haz pasa a través de una serie de **lentes electromagnéticas** que cumplen la misma función que las lentes de cristal de un microscopio óptico.

La **lente condensador** moldea y cambia el diámetro del **haz de electrones** que alcanza el plano de la muestra. A continuación, el haz que ha pasado a través de la muestra es enfocado y aumentado por una **lente objetivo** para después volver a ser aumentado por una o más de una **lente proyector.** La imagen final se ve en una **pantalla fluorescente** recubierta de fósforo o se captura en una **placa fotográfica.** Las partes de las muestras que han sido atravesadas por los electrones aparecen claras; las zonas oscuras de la muestra han absorbido o dispersado los electrones debido a su densidad inherente o debido a la adición de metales pesados durante la preparación. A menudo, un detector de electrones con un sensor sensible a la luz tal como un **dispositivo acoplado a cargas (CCD)** se coloca por encima o por debajo de la pantalla de visualización para observar la imagen en tiempo real en un monitor. Esto permite archivar sin complicaciones los procedimientos, imágenes o vídeos en formato digital en computadoras.

La preparación de muestras para la microscopía electrónica de transmisión es similar a la de la microscopía óptica excepto por la necesidad de métodos más refinados.

Los principios utilizados en la preparación de los cortes para su visualización con el MET son, en esencia, los mismos que se usan en la microscopia óptica, con la restricción adicional de que en cada paso hay que trabajar con muestras de tres a cuatro órdenes de magnitud más pequeñas o más finas que las utilizadas para la microscopia óptica. El MET, cuyo haz de electrones tiene una longitud de onda de alrededor de 0,1 nm, posee una resolución teórica de 0,05 nm.

Debido a la excepcional resolución del MET, la calidad de la fijación, es decir, el grado de conservación de la estructura subcelular, debe ser la mejor que se pueda lograr.

La preparación de rutina de muestras para microscopía electrónica de transmisión comienza con la fijación en glutaraldehído seguida de un enjuague en una solución amortiguadora (buffer) y la fijación con tetraóxido de osmio.

El **glutaraldehído**, un dialdehído, preserva constituyentes de proteínas mediante enlaces cruzados entre ellas; el t**etraóxido de osmio** reacciona con lípidos, en particular fosfolípidos. El osmio también imparte densidad electrónica a las estructuras celulares y tisulares, ya que es un metal pesado, mejorando así la formación ulterior de la imagen en el MET.

Lo ideal es que los tejidos se perfundan con glutaraldehído equilibrado con buffer antes de extirparse del animal. Lo común es que para el MET se fijen piezas de tejido de no más de 1 mm^3 (muy pequeñas si se comparan con las piezas para el microscopio óptico, que pueden medirse en centímetros). El proceso de deshidratación es idéntico al utilizado en la microscopia óptica y el tejido se infiltra con una resina monomérica, por lo general una **resina epoxi**, que después se polimeriza.

El tejido incluido en plástico se corta en microtomos de diseño especial que utilizan cuchillas de diamante.

Dada la limitada capacidad de penetración de los electrones, los cortes para la microscopia electrónica de transmisión de rutina oscilan entre 50 nm a no más de 150 nm. También, debido a que los abrasivos utilizados para afilar las cuchillas de acero dejan rayas inaceptables en los cortes para el MET, se utilizan **cuchillas de diamante** con un afilado casi perfecto. Los cortes obtenidos por la cuchilla de diamante son demasiado finos para manipularlos; se hacen flotar desde el borde de la cuchilla hacia la superficie de una cubeta llena de líquido y se recogen de la superficie sobre rejillas de cobre revestido en plástico. Las rejillas tienen de 50 a 400 orificios por pulgada o ranuras especiales para ver cortes seriados. El haz atraviesa la muestra y después atraviesa los orificios de la rejilla de cobre y la imagen se enfoca entonces en la pantalla, en el CCD o en la película fotográfica.

La tinción de rutina de los cortes para la microscopía electrónica de transmisión es necesaria para aumentar el contraste inherente de modo que los detalles de la estructura celular sean fáciles de ver y fotografiar.

En general, los cortes para la microscopía electrónica de transmisión se tiñen mediante la adición a la muestra de materiales de gran densidad, como iones de metales pesados. Los **iones de metales** pesados pueden unirse a los tejidos durante la fijación o la deshidratación o por la inmersión de los cortes, una vez realizados, en soluciones de estos iones. El **tetraóxido de osmio,** que se utiliza de manera rutinaria en el fijador, se une a los fosfolípidos de las membranas, impartiéndoles densidad adicional.

A las soluciones de alcohol utilizadas en la deshidratación, con frecuencia se les añade **nitrato de uranilo** para aumentar la densidad de los componentes de las uniones intercelulares y de otros sitios. La inmersión secuencial en soluciones de acetato de uranilo y citrato de plomo se usa de rutina para teñir los cortes antes de verlos con el MET para proporcionar micrografías electrónicas de alto contraste y mayor resolución.

A veces se requiere una tinción especial para visualizar los resultados de las reacciones histocitoquímicas o inmunocitoquímicas con el MET. Los procedimientos de la fosfatasa y esterasa se utilizan con este propósito (v. fig. 1-3). La sustitución de un **compuesto que contiene un metal pesado** por el colorante fluorescente que se ha conjugado con un anticuerpo permite la adaptación de lastécnicas inmunocitoquímicas a la microscopía electrónica de transmisión. Del mismo modo, las **técnicas de autorradiografía** de rutina se han refinado para su uso con microscopía electrónica de transmisión (v. fig. 1-8b). Estos métodos han sido particularmente útiles para determinar las fuentes celulares y las vías intracelulares de ciertos productos de secreción, la localización en la superficie celular

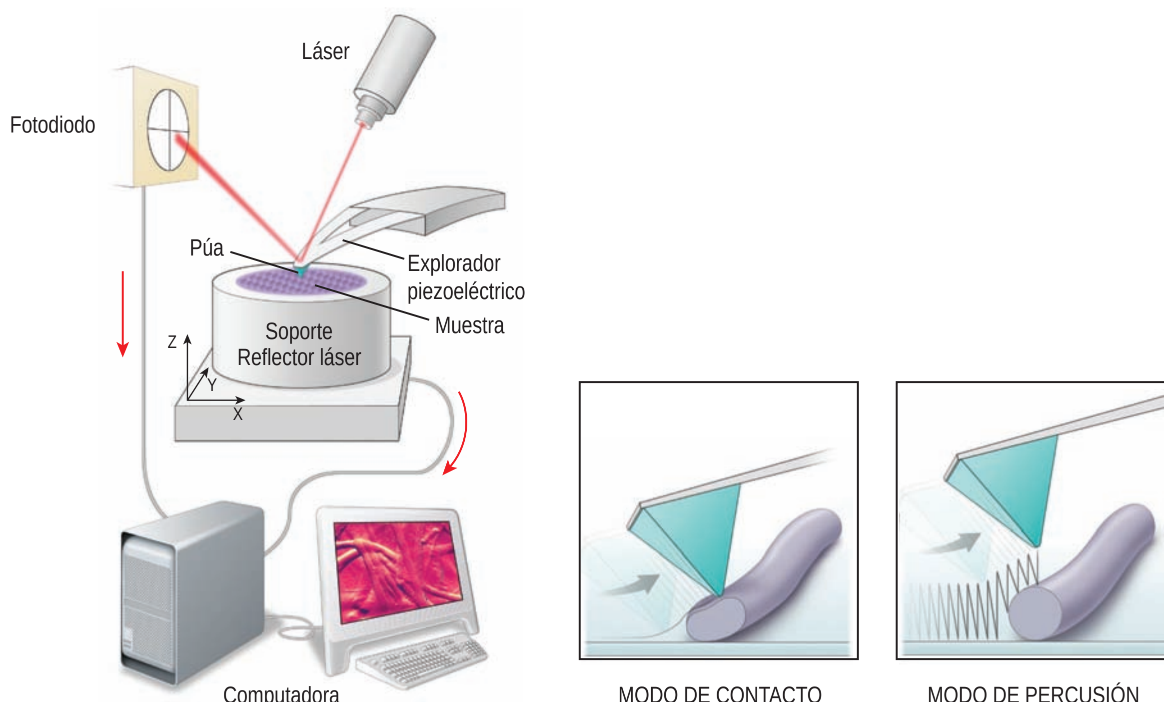


FIGURA 1-13 ▲ **Diagrama del microscopio de fuerza atómica (MFA).** Una púa muy fina en el extremo de un voladizo se mueve sobre la superficie de una muestra biológica. El mecanismo de retrocontrol provisto por los exploradores piezoeléctricos permite que la púa se mantenga a una fuerza constante sobre la superficie de la muestra. La púa se extiende hacia abajo desde el extremo de un soporte reflector láser. Sobre el voladizo se enfoca un haz láser. A medida que la púa explora la superficie de la muestra, subiendo y bajando por el contorno de la superficie, el haz láser se desvía desde el voladizo hacia un fotodiodo. El fotodiodo mide las variaciones en las intensidades del haz láser y después convierte esta información en una corriente eléctrica. Una computadora procesa la información recuperada desde el fotodiodo para formar una imagen de la superficie y también para regular el explorador piezoeléctrico. En el modo de contacto (panel izquierdo), las fuerzas electrostáticas o de tensión superficial arrastran la púa exploradora sobre la superficie de la muestra. En el modo de percusión (panel derecho), la púa del voladizo oscila. Este último modo permite el estudio de muestras blandas y frágiles al mismo tiempo que consigue una alta resolución.

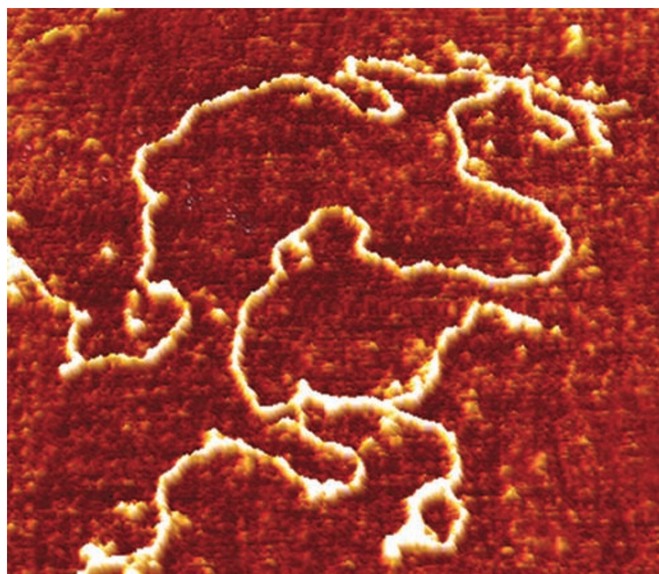


FIGURA 1-14 ▲ **Imagen de microscopio de fuerza atómica de una molécula de ADN individual.** Esta imagen se obtuvo en el modo de contacto en el cual la púa exploradora sube y baja desplazada por las anfractuosidades del "terreno" conforme se mueve hacia delante y hacia atrás sobre la superficie de la muestra. La muestra se encuentra sobre una superficie de mica ultra lisa. Una molécula individual de ADN produce una eminencia suficiente para ser detectada con facilidad. Los engrosamientos a lo largo de la molécula de ADN son causados por las proteínas unidas ella y estos engrosamientos producen un movimiento aún mayor de la púa exploradora. El campo de exploración mide 540 nm por 540 nm. La longitud de la molécula de ADN oscila entre 0 nm y 40 nm. 185 000 X. (Gentileza de la Dra. Gabriela Bagordo, JPK Instruments AG, Berlín, Alemania).

de receptores específicos y la ubicación intracelular de fármacos y sustratos ingeridos.

La criofractura es una técnica especial de preparación de muestras para microscopía electrónica de transmisión; de importancia especial en el estudio de las membranas.

El tejido que se ha de examinar puede estar fijado o no; si se ha fijado, entonces el fijador se elimina de la muestra antes de proceder. Se deja que un crioprotector como el glicerol infiltre el tejido y a continuación éste se congela rápidamente a unos –160 °C. La formación de cristales de hielo se evita por el uso de crioprotectores, por la congelación rápida y por lo diminuto de las muestras. El tejido congelado se coloca en el aparato de criofractura, que posee una cámara de vacío, y se percute con el borde de una cuchilla o navaja.

El plano de fractura pasa preferentemente a través de la parte hidrófoba de la membrana plasmática, de manera que queda expuesto en su interior.

La fractura resultante de la membrana plasmática produce dos superficies nuevas. La superficie de la membrana que atrás tiene el espacio extracelular se llama **cara E**; la cara que tiene atrás el protoplasma (citoplasma) se denomina **cara P**. Después la muestra se recubre, típicamente con platino evaporado, para crear una réplica de la superficie de fractura. El tejido entonces se elimina y la réplica de la superficie, no el tejido en sí, se coloca en la rejilla para ser examinada con el MET. Tal réplica muestra detalles a nivel macromolecular (v. fig. 2-5, pág. 31).



FIGURA 1-15 ▲ Microscopía virtual. Se escanean los preparados histológicos utilizando un escáner de muestras automatizado de alta resolución para crear archivos digitales que se almacenan normalmente en *servidores virtuales dedicados demicroscopía.* El preparado virtual es una representación digital de una muestra y se puede ver mediante un programa informático especializado que se denomina microscopio virtual. Las muestras virtuales se distribuyen a través de una red de computadoras o de Internet para la visualización remota. Debe tenerse en cuenta que los preparados virtuales se pueden ver de forma individual o en grupos en cualquier dispositivo móvil, como las tabletas PC o teléfonos inteligentes con aplicaciones de microscopía virtual.

En la microscopía electrónica de barrido, el haz de electrones no atraviesa la muestra, sino que se explora (barre) su superficie.

En muchos sentidos, las imágenes obtenidas con el MEB se parecen más a las que se ven en una pantalla de televisión que a las del monitor MET. Son tridimensionales y muestran la estructura superficial de una muestra examinada. Para el examen de la mayoría de los tejidos, la muestra se fija, se deshidrata por desecación de punto crítico, se cubre con una película de oro-carbono evaporado, se monta en un soporte de aluminio y se coloca en la cámara para muestras del MEB. Para tejidos mineralizados, es posible eliminar todos las partes blandas con removedor y examinar las características estructurales del mineral.

El barrido se consigue con el mismo tipo de exploración que hace recorrer el haz de electrones sobre la superficie de un tubo de televisión. Los electrones reflejados desde la superficie **(electrones retrodispersos)** y los electrones que son expulsados de la superficie **(electrones secundarios)** son recogidos por uno o más detectores y reprocesados para formar una imagen de alta resolución tridimensional de la superficie de la muestra. En los modelos anteriores de microscopios, las imágenes se capturaban en un tubo de rayos catódicos (TRC) de alta resolución o en placas fotográficas; sin embargo, los instrumentos modernos capturan imágenes digitales utilizando detectores sensibles y CCD para su observación en un monitor de computadora de alta resolución.

Se pueden utilizar otros detectores para medir los rayos X emitidos desde la superficie, la catodoluminiscencia de moléculas en el tejido debajo de la superficie y electrones Auger emitidos en la superficie.

El microscopio electrónico de transmisión-barrido (METB) combina características del MET y del MEB para permitir el microanálisis de rayos X por sonda electrónica.

La configuración del MEB se puede utilizar para producir una imagen de transmisión mediante la inserción en un porta rejillas a la altura de la muestra, se recogen de los electrones de transmisión con un detector y se reconstruye la imagen en un TRC. Esta última configuración de un MEB o un **microscopio electrónico de transmisión-barrido (METB)** facilita el uso del instrumento para microanálisis de **rayos X con sonda electrónica.**

El microscopio se puede equipar con detectores para recoger los rayos X emitidos cuando el haz bombardea el corte; con analizadores adecuados, se puede confeccionar un mapa que muestra la distribución en los cortes de los elementos con un número atómico superior a 12 y con una concentración suficiente para producir bastante cantidad de rayos X para analizar. Pueden deducirse datos semicuantitativos para los elementos que haya en una concentración suficiente. Así, tanto el MET como el MEB se pueden convertir en herramientas analíticas sofisticadas, además de ser utilizados como instrumentos "ópticos".

Microscopía de fuerza atómica

El microscopio de fuerza atómica se ha convertido en una de las herramientas más poderosas para el estudio de la topografía superficial con resolución molecular y atómica.

Un microscopio más nuevo que ha demostrado ser de gran utilidad para los estudios biológicos es el **microscopio de fuerza atómica (MFA).** Se trata de un **microscopio no óptico**

que funciona de la misma forma que los pulpejos del dedo, que tocan y sienten la piel de nuestra cara cuando no podemos verlo. La sensación captada por los pulpejos del dedo es procesada por nuestro cerebro, que es capaz de deducir la topografía superficial de la cara mientras los dedos la tocan.

En el MFA, una sonda puntiaguda muy fina (púa), que en su extremo se acerca al tamaño de un solo átomo, explora la muestra mientras sigue líneas paralelas a lo largo del eje *x*, repitiendo la exploración en breves intervalos a lo largo del eje *y*. La púa fina está montada en el extremo de un **soporte** (voladizo) altamente flexible, de modo que ella desvía el soporte conforme encuentra la "fuerza atómica" en la superficie de la muestra (fig. 1-13). La superficie superior del soporte es reflectora y un haz láser se dirige desde allí hacia a un diodo. Esta distribución actúa como una "palanca óptica" porque muy pequeñas desviaciones del soporte se magnifican mucho en el diodo. El MFA puede funcionar con la punta del soporte tocando la muestra (**modo de contacto**) o la púa puede dar golpecitos a través de la superficie (**modo de percusión**) muy similar al bastón de una persona ciega (v. fig. 1-13, detalles).

Cuando la púa sube o baja en el eje *z* a medida que atraviesa la muestra, los movimientos se registran en el diodo como movimientos del haz láser reflejado. Un dispositivo piezoeléctrico debajo de la muestra se activa en un circuito de retrocontrol sensible con el diodo para subir y bajar de modo que el haz láser se centra en el diodo. Como la púa se hunde en una depresión, el dispositivo piezoeléctrico eleva la muestra para compensar y cuando la púa se eleva sobre una eminencia, el dispositivo compensa bajando la muestra. La corriente hacia el dispositivo piezoeléctrico se interpreta como el eje *z*, que junto con los ejes *x* e *y* presenta la topografía de la muestra con una resolución molecular y, a veces, atómica (fig. 1-14).

Una ventaja importante del MFA para el examen de muestras biológicas es que, a diferencia de los instrumentos ópticos de alta resolución (es decir, MET o MEB), la muestra no tiene que estar en el vacío; incluso puede estar en agua. Por lo tanto, es factible obtener imágenes de células vivas y de su medio circundante.

Microscopía virtual

La microscopía virtual es un procedimiento digital que se presenta como una alternativa al examen de portaobjetos de vidrio utilizando un microscopio óptico.

La **microscopia virtual** integra la microscopía óptica convencional con la tecnología digital. Los preparados histológicos se exploran utilizando sistemas de adquisición de imágenes ópticas con enfoque automático, para crear archivos digitales de dos dimensiones que normalmente se almacenan en los servidores virtuales dedicados de microscopía (fig. 1-15). El proceso de exploración comprende la adquisición de imágenes a partir de un preparado histológico. Los diferentes sistemas adquieren imágenes ya sea como mosaicos o tiras lineales que se unen para crear una diapositiva virtual. La **muestra virtual** es una representación digital de un preparado, que se puede ver de forma remota sin un microscopio óptico. Por lo general, los preparados histológicos se digitalizan en un solo plano focal (p. ej., 40X lente objetivo), pero pueden capturarse en planos focales múltiples.

Están disponibles muchos paquetes de software llamados **microscopios virtuales** que proporcionan a los espectadores acceso a la web para explorar muestras digitales en cualquier dispositivo de red de una manera similar a la microscopia óptica. Los microscopios virtuales ofrecen nuevas posibilidades para la visualización y manipulación de muestras que no están disponibles en un microscopio óptico estándar. Estos incluyen los siguientes:

- la visualización remota de cualquier muestra digitalizada en cualquier dispositivo de red (p. ej., computadoras, tabletas, teléfonos inteligentes, etc.) que contienen un visor de microscopía virtual,
- acercamiento o alejamiento progresivo de la imagen sin problemas (por lo general van desde 0,06 hasta 40X),
- facilidad para cambiar entre aumentos muy bajos y de alta potencia sin alterar el campo de visión o plano de enfoque,
- una imagen de orientación (de navegación) en miniatura de toda la muestra que exhibe la ubicación de la imagen de la pantalla principal en la diapositiva en tiempo real (ésta orientación de imagen permanece presente en la pantalla incluso cuando se acerca o aleja),
- una imagen ampliada en miniatura que muestra la ampliación digital adicional de la región correlacionada con la posición del puntero en la pantalla,
- características adicionales, como arrastre, giro y herramientas de medición, las matrices de ajuste de color y una función de enfoque para elegir entre diferentes planos en las imágenes capturadas en planos multifocales.

Desde el punto de vista educativo, los estudiantes que usan microscopios virtuales pueden comparar una imagen al lado de otra de diferentes tejidos y/o de los mismos tejidos teñidos con diferentes colorantes. Una característica importante de la que no se dispone en los microscopios ópticos es que los estudiantes o profesores pueden hacer anotaciones personalizadas en cada preparación virtual, que incluyen desde dibujos a mano alzada hasta textos escritos. Estas anotaciones pueden guardarse fácilmente como archivos de superposición con las muestras de microscopía virtual. Además, la microscopía virtual facilita los enfoques de aprendizaje colaborativos y en equipo entre varios estudiantes que comparten un microscopio virtual en un entorno de laboratorio (v. fig. 1-15).

La microscopía virtual también se utiliza en la enseñanza y práctica de la patología (**telepatología**). Puede realizarse en un entorno virtual, compartiendo muestras virtuales en línea entre los especialistas en la materia.

Puntos esenciales
Técnicas



GENERALIDADES DE LAS TÉCNICAS UTILIZADAS EN HISTOLOGÍA

- La **histología** (anatomía microscópica) es el estudio de estructuras microscópicas de los tejidos y órganos del cuerpo.
- La **microscopia óptica** (para visualizar preparados histológicos) y la **microscopia virtual** (para visualizar muestras microscópicas digitalizadas en la pantalla de una computadora o dispositivo móvil) son los métodos que se enseñan con mayor frecuencia en los cursos de histología para la exploración de células, tejidos y órganos.

PREPARACIÓN DEL TEJIDO

- Los preparados de rutina de cortes histológicos fijados en formalina, teñidos con **hematoxilina y eosina (H&E)**, son las muestras de exploración más frecuente para los estudios histológicos con el microscopio óptico.
- El primer paso en la preparación de una muestra histológica es la **fijación**, ya que conserva la estructura y previene la degradación enzimática.
- En el segundo paso, la **muestra se deshidrata**, se lava y se **incluye en parafina** o resinas epoxi para permitir el corte.
- En el tercer paso, la **muestra se monta** en el portaobjetos de vidrio y se **tiñe** para poder examinarla con el microscopio óptico.

HISTOQUÍMICA Y CITOQUÍMICA

- Los procedimientos histoquímicos y citoquímicos se basan en la **unión específica** de un colorante con un componente celular particular que exhibe **actividad enzimática inherente.**
- La **eosina** es un **colorante ácido** (rosa) y tiene una **carga neta negativa.** Reacciona con grupos catiónicos cargados positivamente en células y tejidos, en particular con los grupos amino de las proteínas (estructuras eosinófilas).
- La **hematoxilina** actúa como un **colorante básico** (azul) y tiene una **carga neta positiva.** Reacciona con grupos fosfato ionizados cargados negativamente en los ácidos nucleicos (estructuras basófilas).
- El **ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS)** tiñe hidratos de carbono y moléculas ricas en hidratos de carbono de un color púrpura característico. Se utiliza para demostrar el glucógeno en las células, moco en las células y tejidos, la membrana basal y fibras reticulares en el tejido conjuntivo.
- La **inmunocitoquímica** se basa en la especificidad de una reacción entre un antígeno y un anticuerpo que está conjugado ya sea con un colorante fluorescente (para microscopia óptica) o con partículas de oro (para microscopía electrónica). Tanto el **método inmunocitoquímico directo** como indirecto se utilizan para localizar a un antígeno diana en las células y tejidos.
- La hibridación es un método de localización de ARNm o ADN mediante la hibridación de la secuencia de interés con una sonda de nucleótidos de secuencia complementaria.
- La **técnica de hibridación in situ con fluorescencia (FISH)**, utiliza colorantes fluorescentes combinados con sondas de nucleótidos, para visualizar múltiples sondas al mismo tiempo. Esta técnica es muy utilizada en pruebas genéticas.
- La **autorradiografía** utiliza una emulsión fotográfica colocada sobre un corte histológico para localizar material radiactivo dentro de los tejidos.

MICROSCOPÍA

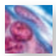
- La interpretación correcta de las imágenes microscópicas es muy importante ya que los órganos son tridimensionales, en tanto que los cortes histológicos son bidimensionales.
- El **poder de resolución** es la capacidad de una lente o sistema óptico del microscopio para producir imágenes separadas de los objetos que están muy cerca uno de otro. El poder de resolución de un microscopio óptico de campo claro (de uso frecuente entre estudiantes e investigadores) es de aproximadamente 0,2 µm.
- Además de la **microscopía de campo claro,** otros sistemas ópticos incluyen los siguientes: microscopía de contraste de fase, **microscopía de campo oscuro, microscopía de fluorescencia, microscopía de barrido confocal y microscopía de luz ultravioleta.**
- Los **microscopios electrónicos de transmisión** (MET; potencia teórica de resolución de 0,05 nm) utilizan la interacción de un haz de electrones con una muestra para producir una imagen.
- Los pasos en la preparación de muestras para el MET son similares a los de la microscopia óptica, excepto que requieren diferentes fijadores (gluteraldehído y tetraóxido de osmio), medios de inclusión (resinas plásticas y epoxi) y colorantes de tinción (metales pesados).
- Los **microscopios electrónicos de barrido** (MEB; poder de resolución de 2,5 nm) utilizan electrones reflejados o forzados a salir de la superficie de la muestra que se recogen mediante detectores y se reprocesan para formar una imagen de esta superficie.
- Los **microscopios de fuerza atómica** (MAF; poder de resolución de 50 pm) son microscopios no ópticos que utilizan una sonda puntiaguda muy fina (soporte o **voladizo**) que se mueve a través de la superficie de una muestra. Los movimientos ascendentes y descendentes del voladizo se registran y se transforman en una imagen gráfica.





2

Citoplasma Celular



GENERALIDADES DE LA CÉLULA Y EL CITOPLASMA

Las células son las unidades estructurales y funcionales básicas de todos los organismos multicelulares.

Los procesos que normalmente asociamos con las actividades diarias de los organismos (protección, ingestión, digestión, absorción de metabolitos, eliminación de residuos, movimiento, reproducción y hasta la muerte) son todos reflejos de procesos similares que ocurren dentro de cada una de los billones de células que constituyen el cuerpo humano. En gran medida, células de diferentes tipos utilizan mecanismos similares para sintetizar proteína, transformar energía y mover sustancias esenciales hacia la célula. Usan los mismos tipos de moléculas para contraerse y duplican su material genético de la misma manera.

Las funciones específicas se identifican con componentes y dominios estructurales específicos dentro de la célula.

Algunas células desarrollan una o más de estas funciones en un grado tal de especialización que son identificadas por la función y las estructuras celulares asociadas con ellas. Por ejemplo, si bien todas las células contienen proteínas de filamentos contráctiles, algunas células, como las **células musculares**, contienen grandes cantidades de estas proteínas en una organización específica. Esto les permite realizar su función especializada de contracción tanto en el nivel celular como en el nivel tisular. La actividad o función especializada de una célula puede ser un reflejo no sólo de la presencia de una gran cantidad del componente estructural específico que realiza la actividad, sino también de la forma de la célula, su organización con respecto a otras células similares, y sus productos (fig. 2-1).

Las células pueden dividirse en dos compartimentos principales: el citoplasma y el núcleo.

En general, el **citoplasma** es la región de la célula localizada fuera del núcleo. El citoplasma contiene **orgánulos** ("órganos pequeños"), **citoesqueleto** formado por proteínas polimerizadas que forman microtúbulos, filamentos intermedios y filamentos de actina), e **inclusiones** suspendidas en un gel acuoso denominado matriz **citoplasmática**. La matriz consiste en una variedad de solutos, que incluye iones inorgánicos (Na^+, K^+, Ca^{2+}) y moléculas orgánicas como metabolitos intermedios, hidratos de carbono, lípidos, proteínas y ARN. La célula controla la concentración de solutos dentro de la matriz, lo que influye en el ritmo de actividad metabólica dentro del compartimento citoplasmático. El núcleo es el orgánulo más grande dentro de la célula y contiene el genoma junto con las enzimas necesarias para la replicación de ADN y la transcripción de ARN. El citoplasma y el núcleo no sólo desempeñan diferentes papeles funcionales sino que también trabajan en conjunto para mantener la viabilidad celular. La estructura y la función del núcleo se describen en el capítulo 3.

Los orgánulos se describen como membranosos (limitados por membrana) o no membranosos.

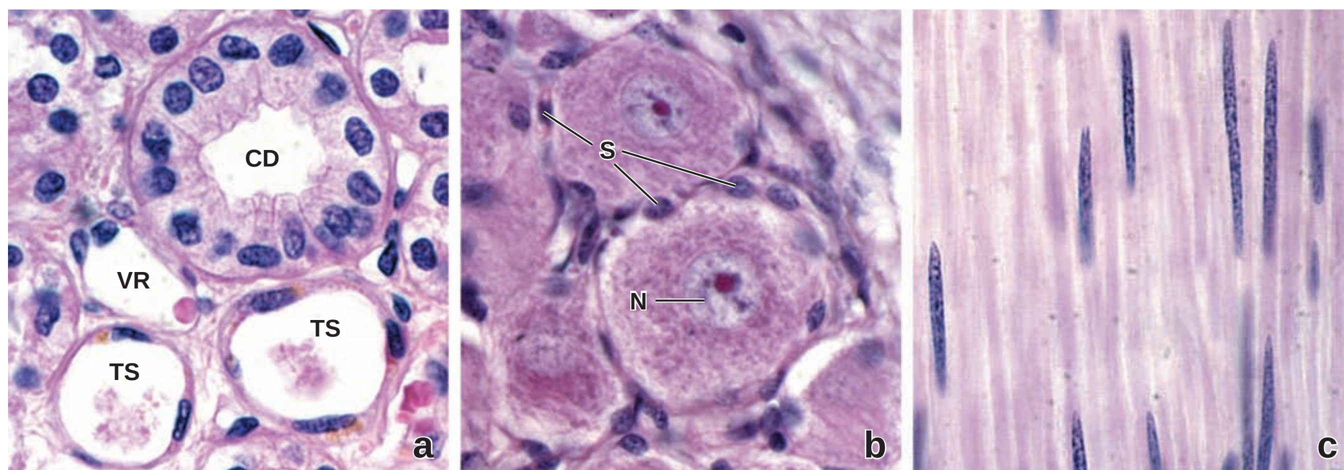


FIGURA 2-1 ▲ Características histológicas de diferentes tipos celulares. Estas tres fotomicrografías muestran distintos tipos celulares en tres órganos diferentes del cuerpo. Las caracteristicas distintivas son tamaño, forma, orientación y contenido citoplasmático que puede relacionarse con la función o actividad especializada de cada célula. **a.** Células epiteliales en el riñón. Obsérvense diferentes formas de células epiteliales: células cilindricas con bordes bien definidos en el conducto collector (*CD*), células escamosas en el segmento delgado (*TS*) de la nefrona y células aún más aplanadas revisitiendo vasos sanguíneos, los vasos rectos del riñón (*VR*). 380 X. **b.** Células ganglionares de la raíz dorsal. Obsérvese el gran tamaño de estos cuerpos de células nerviosas, núcleos (*N*) pálidos (eucromáticos) con marcados nucléolos. Cada célula ganglionar está rodeada por células satelite aplanadas (S). El tamaño de la célula ganglionar y la presencia de un núcleo eucromático, un nucléolo prominente y corpúsculos de Nissl (retículo endoplásmico de superficie rugosa visible como gránulos más oscuros dentro del citoplasma) reflejan la extensa actividad sintética necesaria para mantener los procesos excesivamente largos (axones) de estas células. 380 X. **c.** Células musculares lisas del intestino delgado. Obsérvese que estas células son tipicamente alargadas, fusiformes y organizadas en una matriz paralela. Los núcleos también se alargan para adecuarse a la forma general de la célula. 380 X.

Los orgánulos incluyen sistemas membranosos de la célula y compartimentos limitados por membrana que realizan las funciones celulares catabólicas, anabólicas, dependientes de energía y generadoras de energía, así como componentes estructurales no membranosos. Todas las células tienen el mismo conjunto básico de orgánulos, los que pueden clasificarse en dos grupos: (1) **orgánulos membranosos** con membranas plasmáticas que separan el ambiente interno del orgánulo del citoplasma y (2) **orgánulos no membranosos** carentes de membrana plasmática.

Las membranas de los orgánulos membranosos adoptan formas vesiculares, tubulares y otros patrones estructurales en el citoplasma que pueden estar enrollados (como en el retículo endoplásmico liso) o plegados (como en la membrana mitocondrial interna). Estas organizaciones de membrana aumentan en gran medida la superficie en la que tienen lugar las reacciones fisiológicas y bioquímicas esenciales. Los espacios encerrados por las membranas de los orgánulos constituyen los **microcompartimentos intracelulares** en los que los sustratos, productos, y otras sustancias son aislados o concentrados. Además, cada tipo de orgánulo contiene un grupo de proteínas específicas; en los orgánulos membranosos, estas proteínas se encuentran incorporadas en sus membranas o en su espacio interno. Por ejemplo, las enzimas de los lisosomas están separadas de la matriz citoplasmática por una membrana específica resistente a enzimas debido a que su actividad hidrolítica podría ser perjudicial para la célula. En orgánulos no membranosos, sus proteínas específicas a menudo se autoensamblan en polímeros que forman los elementos estructurales del **citoesqueleto.**

Además de los orgánulos, el citoplasma contiene **inclusiones**, estructuras que no suelen estar rodeadas por una membrana plasmática. Éstas consisten en diferentes materiales como cristales, gránulos de pigmento, lípidos, glucógeno, y otros productos de deshecho almacenados (para más detalles, v. pág. 76).

Los orgánulos membranosos incluyen:

- **membrana plasmática** (celular), una bicapa lipídica que forma el límite de la célula como también los límites de muchos orgánulos dentro de la célula;
- **retículo endoplásmico rugoso** (RER), una región del retículo endoplásmico asociada con ribosomas en donde se sintetizan y modifican proteínas;
- **retículo endoplásmico liso** (REL), una región del retículo endoplásmico carente de ribosomas involucrada en la síntesis de lípidos y esteroides;
- **aparato de Golgi,** un orgánulo membranoso compuesto por múltiples cisternas aplanadas responsables de la modificación, clasificación y empaquetamiento de proteínas y lípidos para su transporte intracelular o extracelular;
- **endosomas**, compartimentos limitados por membrana que participan en los mecanismos de endocitosis, cuya función principal es la de clasificar las proteínas que le son enviadas por las vesículas endocíticas, y redirigirlas a diferentes compartimentos celulares que serán sus destinos finales;
- **lisosomas**, orgánulos pequeños con enzimas digestivas que se forman a partir de vesículas que se desprenden del aparato de Golgi que contienenproteínas de membrana específicas del lisosoma y enzimas lisosómicas;
- **vesículas de transporte** (incluidas las **vesículas pinocíticas**, las **vesículas endocíticas** y las **vesículas con cubiert**a) que están involucradas en la endocitosis y la exocitosis, y varían en la forma y el material que transportan;
- **mitocondria**, orgánulos que proporcionan la mayor parte de la energía a la célula al producir adenosina trifosfato (ATP) en el proceso de fosforilación oxidativa; y
- **peroxisomas**, orgánulos pequeños involucrados en la producción y degradación de H_2O_2 y en la degradación de ácidos grasos.

Los orgánulos no membranosos son:

TABLA 2-1 **Reseña de los orgánulos y de las inclusiones citoplasmáticas: claves para la identificación con microscopias óptica y electrónica**

Orgánulo o inclusión	Tamaño (μm)	Características en la microscopía óptica	Características en la microscopía electrónica
Núcleo	3-10	Es el orgánulo más grande de la célula, con límites bien definidos Suelen verse los nucléolos y la distribución de la cromatina	Está rodeado por dos membranas (envoltura nuclear) que contienen complejos de poros y un espacio de cisterna perinuclear Regiones con patrones de cromatina condensada y difusa (heterocromatina y eucromatina)
Nucléolo	1-2	La región basófila es más o menos circular dentro del núcleo. Visible en las células vivas con el microscopio de interferencia durante toda la interfase	Estructura densa no membranosa que contiene material fibrilar y granular
Membrana plasmática	0,008-0,01	No visible	Membrana externa y membranas que rodean los orgánulos membranosos de la célula; dos capas electrodensas interna y externa separadas por una capa electrolúcida intermedia
RER	Superficie ~ 5–10	Con frecuencia, se observa una región basófila del citoplasma que se denomina *ergatoplasma*	Túbulos, sacos y láminas aplanados de las membranas con ribosomas adosados
REL	En todo el citoplasma	No visible El citoplasma en la región del REL puede exhibir una eosinofilia bien definida	Túbulos, sacos y láminas aplanados de las membranas *sin* ribosomas adosados
Aparato de Golgi	Superficie ~ 5–10	Algunas veces se observa una región de "tinción negativa" Aparece como una trama en preparados teñidos con metales pesados Visible en las células vivas con el microscopio de interferencia	Pilas o rimeros de láminas aplanadas de la membrana, a menudo contiguas a uno de los lados del núcleo
Vesículas secretoras	0,050-1,0	Se ven sólo cuando las vesículas son muy grandes (p.ej. los gránulos de cimógeno en el páncreas)	Muchas vesículas limitadas por la membrana, de tamaño pequeño y diámetro uniforme, con frecuencia polarizadas en un lado de la célula
Mitocondrias	0,2-7	A veces se observa en situaciones favorables (p.ej. en las células hepáticas o nerviosas) como puntos oscuros, minúsculos; visible en las células vivas teñidas con colorantes vitales (p. ej. verde Jano)	Sistema de membrana doble: membrana externa y membrana interna con muchos pliegues (crestas) En células que producen esteroides, la membrana interna se distribuye en crestas tubulares
Endosomas	0,02-0,05	No visibles	Estructuras tubulovesiculares con luz subdividida que contienen material electrolúcido u otras vesículas más pequeñas
Lisosomas	0.,02-0,5	Sólo visibles después de la tinción histoquímica enzimática especial	Vesículas limitadas por la membrana, a menudo electrodensas
Peroxisomas	0,2-0,5	Sólo visibles después de la tinción histoquímica enzimática especial	Vesículas limitadas por la membrana, a menudo con inclusiones cristaloides electrodensas
Elementos del citoesqueleto	0,006-0,025	Sólo se observan cuando se organizan en estructuras grandes (p. ej., fibrillas musculares)	Patrón de tinción lineal alargada, con espesor y características especificas para cada tipo de filamento
Ribosomas	0,025	No visible	Puntos oscuros ínfimos, a menudo asociados con el RER
Proteasomas	0,010-0,040	No visible	Dificultad para distinguirlos de otras proteínas de matriz
Glucógeno	0,2 hasta 80	Se observa una región citoplasmática de metacromasia de color "púrpura opalescente" en muestras teñidas con azul de toluidina	Inclusiones no membranosas, muy densas, a la manera de racimos
Gotitas lipídicas	0,2–5, hasta 80	Visibles con facilidad cuando son muy grandes (p.ej., en los adipocitos) Aparecen como grandes espacios vacios en el corte (los solventes utilizados en la preparación de la muestra extraen los lípidos)	Inclusiones no membranosas Suelen aparecer como espacios vacíos en el corte

RER, retículo endoplásmico rugoso; REL, retículo endoplásmico liso.

TABLA 2-2 **Orgánulos e inclusiones citoplasmáticas: funciones y patologías**

Orgánulo o Inclusión	Función	Patología asociada
Núcleo	Almacenamiento y uso del genoma	Enfermedades genéticas hereditarias; mutaciones inducidas por el ambiente
Nucléolo	Sintesis de ARNr y armado parcial de subunidades de ribosomas Interviene en la regulación del ciclo celular	Sindrome de Werner (enfermedad de envejecimiento prematuro) Disfunciones del ciclo celular que conducen a la oncogéneis
Membrana plasmática	Transporte de iones y sustancias nutritivas Reconocimiento de señales del entorno Adhesiones célula- célula y célula – matriz extracelular	Fibrosis quística Sindrome de malabsorción intestinal Intolerancia a la lactosa
RER	Fijación de ribosomas que intervienen en la traducción de ARNm para proteínas destinadas a la secreción o a la inserción en la membrana También participa en las modificaciones químicas de las proteínas y en la síntesis de lípidos de membrana	Seudoacondroplasia Enfermedad por depósito de cristales de dihidrato de fosfato de calcio
REL	Participa en el metabolismo de lípidos y esteroides	Enfermedad por almacenamiento reticular endoplásmico hepatocítico (tesaurismosis)
Aparato de Golgi	Modificación química de proteínas Clasifica y envasa moléculas para su secreción o su transporte hacia otros orgánulos	Enfermedad de células I Poliquistosis renal
Vesículas secretoras	Transporte y almacenamiento de proteínas secretadas hacia la membrana plasmática	Cuerpos de Lewy de la enfermedad de Parkinson Diabetes proinsulínica
Mitocondrias	Producción aeróbica de energía (fosforilación oxidativa, ATP) Iniciación de la apoptosis	Miopatías mitocondriales, como los síndromes de MERRF[a], MELAS[b] y Kearns-Sayre, y atrofia óptica hereditaria de Leber
Endosomas	Transporte de material de endocitosis Biogénesis de lisosomas	Insuficiencia del receptor M-6-P
Lisosomas	Digestión de macromoléculas	Enfermedades por almacenamiento lisosómico (v. cuadro 2-1, Correlación clínica: enfermedades por almacenamiento lisosómico)
Peroxisomas	Digestión oxidativa (p.ej. ácidos grasos)	Síndrome de Zellweger
Elementos del citoesqueleto	Funciones variadas, entre ellas, motilidad celular, adhesiones celulares, transporte intracelular y extracelular Mantenimiento del citoesqueleto	Síndrome de cilios inmóviles, enfermedad de Alzheimer, epidermólisis ampollar
Ribosomas	Sintesis de proteínas mediante la traducción de las secuencias codificadoras contenidas en el ARNm	Disfunción ribosómica en la enfermedad de Alzheimer; anemia de Diamond-Blackfan Muchos antibióticos actúan de forma selectiva sobre los ribosomas bacterianos: p.ej., tetraciclinas, aminoglucósidos (gentamicina, estreptomicina)
Proteasomas	Degradación de proteínas innecesarias y dañadas que son rotuladas para la destrucción con ubiquitina	Enfermedades que se caracterizan por la acumulación de proteínas malformadas: enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, síndrome de Angelman, miopatías de cuerpo de inclusión
Glucógeno	Almacenamiento a corto plazo de glucosa en la forma de un polímero ramificado Se encuentra en el hígado, en el sistema osteomuscular y en el tejido adiposo	Varias enfermedades por almacenamiento de glucógeno conocidas, que incluyen importantes grupos fisiopatológicos, hepaticohipoglucémicos y musculoenergéticos
Gotitas lipídicas	Almacenamiento de formas esterificadas de ácidos grasos como moléculas de alto contenido energético	Enfermedades por almacenamiento de lípidos, como las enfermedades de Gaucher y de Nieman-Pick y la cirrosis hepática

[a]Epilepsia mioclónica y síndrome de fibras rojas rasgadas.

[b]Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios seudoapopléjicos.

ATP, adenosina trifosfato; *ARNm*, mensajero de ARN; *RER*, retículo endoplásmico rugoso; *ARNr*, RNA ribosómico; *REL*, retículo endoplásmico liso.

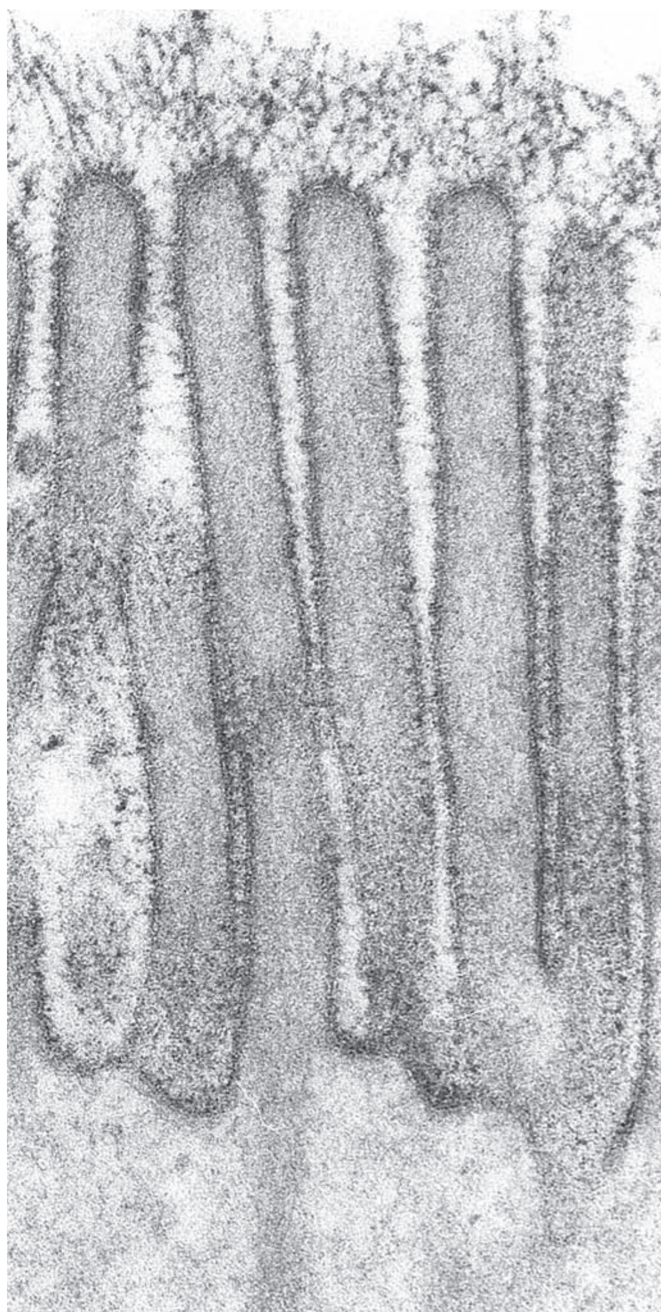


FIGURA 2-2 ▲ Fotomicrografía de las microvellosidades en la superficie apical de una célula absortiva. Esta fotomicrografía muestra la porción apical de las células absortivas con microvellosidades. Obsérvese que en esta magnificación, la membrana plasmática muestra su apariencia característica de dos líneas electrodensas separadas por una capa electrolúcida intermedia. Las glucoproteínas del glucocáliz pueden extenderse desde los extremos de las microvellosidades en el lumen. La relación entre la hojuela externa de la membrana plasmática y el glucocáliz han sido particularmente bien demostradas. Las glucoproteínas del glucocáliz incluyen enzimas digestivas terminales, como dipeptidasas y disacaridasas. 100 000 X. (Gentileza del Dr. Ray C. Henrikson).

- **microtúbulos**, que junto con filamentos de actina e intermedios forman elementos del **citoesqueleto** y constantemente se alargan (mediante la adición de dímeros de tubulina) y se acortan (mediante la extracción de dímeros de tubulina), una propiedad conocida como **inestabilidad dinámica;**
- **filamentos**, que también son parte del citoesqueleto y pueden clasificarse en dos grupos: **filamentos de actina**, que son cadenas flexibles de moléculas de actina, y **filamentos intermedios**, que son fibras parecidas a cuerdas formadas a partir de diversas proteínas; ambos grupos proporcionan resistencia a la tracción para soportar la tensión y confieren resistencia a las fuerzas de cizallamiento;
- **centríolos**, par de estructuras cilíndricas cortas que se encuentran en el centro de **organización de microtúbulos** (MTOC, por su sigla en inglés) o **centrosoma**, y cuyos derivados originan los cuerpos basales de los cilios;
- **ribosomas**, estructuras esenciales para la síntesis de proteínas, y que están compuestas por ARN ribosomal (ARNr) y proteínas ribosomales (incluyendo las proteínas adheridas a membranas del RER y proteínas libres en el citoplasma); y
- **proteasomas**, complejos de proteínas que degradan enzimáticamente proteínas dañadas o innecesarias en polipéptidos pequeños y aminoácidos.

En la tabla 2-1 se describen las principales características de los orgánulos y las inclusiones celulares. En la tabla 2-2 se resumen las funciones normales de los orgánulos y las patologías relacionadas.

 ORGÁNULOS MEMBRANOSOS

Membrana plasmática

La membrana plasmática es una estructura de bicapa lipídica visible con microscopía electrónica de transmisión.

La **membrana plasmática** (membrana celular, plasmalema) es una estructura dinámica que participa en forma activa en muchas actividades fisiológicas y bioquímicas esenciales para el funcionamiento y la supervivencia de la célula. Cuando la membrana plasmática se fija, se secciona, se tiñe y se observa en forma apropiada con el microscopio electrónico de transmisión (MET), aparece formada por dos capas electrodensas separadas por una capa intermedia electrolúcida (no teñida) (fig. 2-2). El espesor total de la membrana plasmática es alrededor de 8 a 10 nm.

La membrana plasmática está compuesta por una capa de lípidos anfipáticos que contiene proteínas integrales y proteínas periféricas adheridas a sus superficies.

La interpretación actual de la organización molecular de la membrana plasmática consiste en el llamado **modelo de mosaico fluido modificado** (fig. 2-3). La membrana está compuesta principalmente por moléculas de **fosfolípidos, colesterol, y proteínas**. Las moléculas de lípido forman una bicapa lipídica de carácter anfipático (tanto **hidrófoba** como hidrófila). Las cadenas de ácidos grasos de las moléculas lipídicas se enfrentan entre sí, tornando hidrófoba (es decir, que no tiene afinidad por el agua) la porción interna de la membrana. Las superficies de la membrana están formadas por los grupos polares de las cabezas de las moléculas lipídicas, haciendo de este modo que las superficies se tornen **hidrófilas** (es decir, con afinidad por el agua). Los lípidos se distribuyen en forma asimétrica entre las hojuelas interna y externa de la bicapa lipídica, y su composición varia en forma considerable entre las diferentes membranas biológicas.
En la mayoría de las membranas plasmáticas, las moléculas de proteína constituyen aproximadamente la mitad de la masa

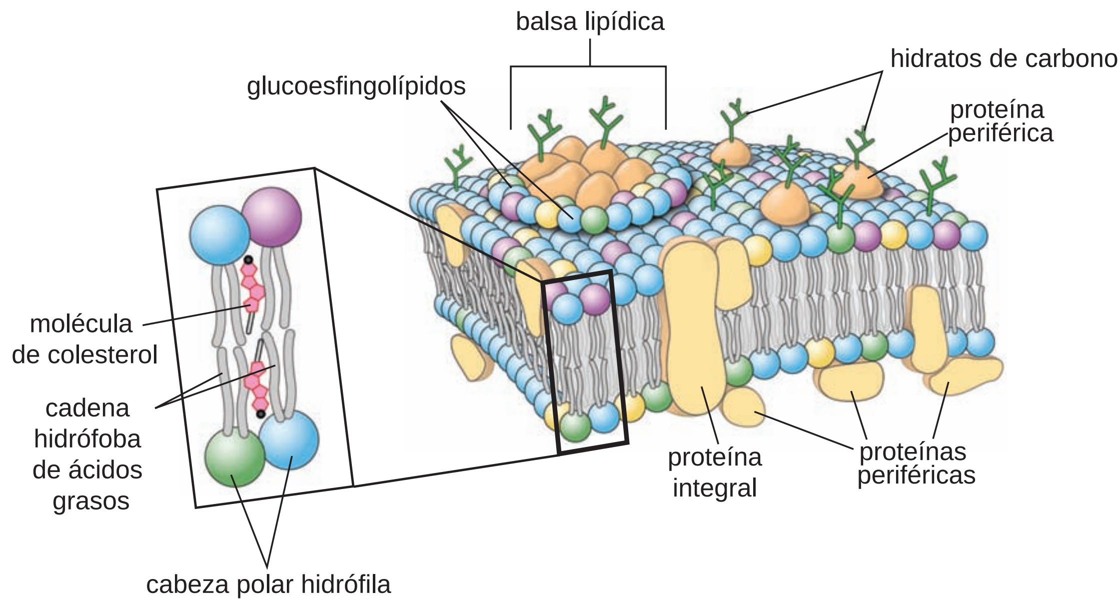


FIGURA 2-3 ▲ Diagrama de la membrana plasmática que presenta el modelo de mosaico fluido modificado. La membrana plasmática es una bicapa lipídica compuesta principalmente por moléculas de fosfolípidos, colesterol y moléculas de proteínas. Las cadenas hidrófobas de los ácidos grasos se enfrentan para formar la porción interna de la membrana, mientras que las cabezas polares hidrófilas de los fosfolípidos forman las superficies intracelular y extracelular de la membrana. Las moléculas de colesterol son incorporadas dentro de los espacios entre los fosfolípidos en forma equivalente en ambos lados de la membrana. Obsérvese el área sobreelevada de la balsa lipídica, que se caracteriza por una alta concentración de glucoesfingolípidos y colesterol. Contiene una gran cantidad de proteínas integrales y periféricas de la membrana. La balsa sobresale por encima del nivel de fosfolípidos distribuidos asimétricamente en la bicapa de la membrana *(indicado por los diferentes colores de las cabezas de fosfolípidos)*. Las cadenas de hidratos de carbono se unen tanto a las proteínas de membrana integrales y periféricas para formar glucoproteínas, como a las cabezas polares de los fosfolípidos para formar glucolípidos.

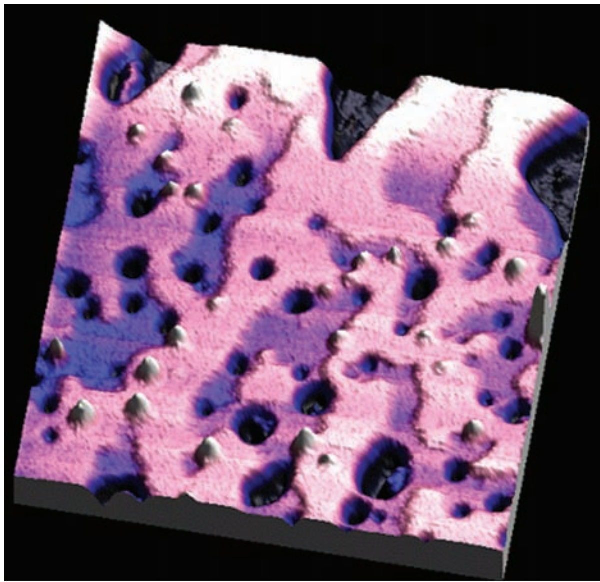


FIGURA 2-4 ▲ Imagen de balsas lipídicas obtenida con microscopio de fuerza atómica (MFA) operando en modo de percusión. La imagen muestra una bicapa lipídica de 5 nm de espesor extendida sobre el soporte de mica. La bicapa está compuesta por dioleoilfosfatidilcolina (dioleoil- PC), esfingomielina y colesterol. La esfingomielina junto con el colesterol forman balsas lipídicas representadas en la imagen por las *áreas rosadas; las áreas azul -púrpura* corresponden al fondo de la bicapa que no es almadía. Dado que las moléculas de esfingomielina son más largas que las moléculas de dioleoil-PC, las balsas sobresalen alrededor de 0,8 nm por arriba del nivel del fondo y el MFA tiene la sensibilidad suficiente para detectar esta protrusión. Las regiones negras representan el soporte de mica. La imagen también muestra moléculas de la toxina VacA *helicobacter pylori (partículas blancas)*, las que se unen con preferencia a los receptores protéicos en las áreas de las balsas. La superficie ilustrada en esta imagen es de 800 nm cuadrados (Gentileza de los Drs. Nicholas A. Geisse, Timothy L. Cover, Robert M. Henderson y J. Michael Edwardson.)

total de la membrana. La mayor parte de las proteínas están embebidas en la bicapa lipídica o la atraviesan por completo. Estas proteínas se denominan **proteínas integrales de membrana**. Los otros tipos de proteínas (**proteínas periféricas de membrana**) no están inmersas dentro de la bicapa lipídica. Éstas e asocian con la membrana plasmática por medio de interacciones iónicas fuertes, principalmente con proteínas integrales en la superficie extracelular e intracelular de la membrana (v. fig. 2-3). Además, en la superficie extracelular de la membrana plasmática, los hidratos de carbono pueden adherirse a las proteínas, y de ese modo formar **glucoproteínas**; o a los lípidos de la bicapa, y así formar **glucolípidos**. Estas moléculas de superficie constituyen una capa en la superficie de la célula que se conoce como **cubierta celular** o **glucocáliz** (v. fig. 2-2). Contribuyen a establecer microambientes extracelulares en la superficie de membrana que cumplen funciones específicas en el metabolismo, en el reconocimiento celular, y en la asociación celular, y sirven como sitios receptores para hormonas.

Los microdominios de la membrana plasmática, conocidos como balsas lipídicas, controlan el movimiento y la distribución de las proteínas dentro de la bicapa lipídica.

La fluidez de la membrana plasmática no puede observarse en fotomicrografías electrónicas estáticas. Los experimentos revelan que la membrana se comporta como si fuera un fluido lipídico bidimensional. Durante muchos años, se creyó que las proteínas integrales de membrana se movían libremente dentro del plano de la membrana; este movimiento se comparó con el movimiento de los témpanos de hielo flotando en el océano (v. fig. 2-3). Sin embargo, estudios recientes muestran que la distribución y el movimiento de las proteínas dentro de la bicapa lipídica no son tan aleatorios como se creía.

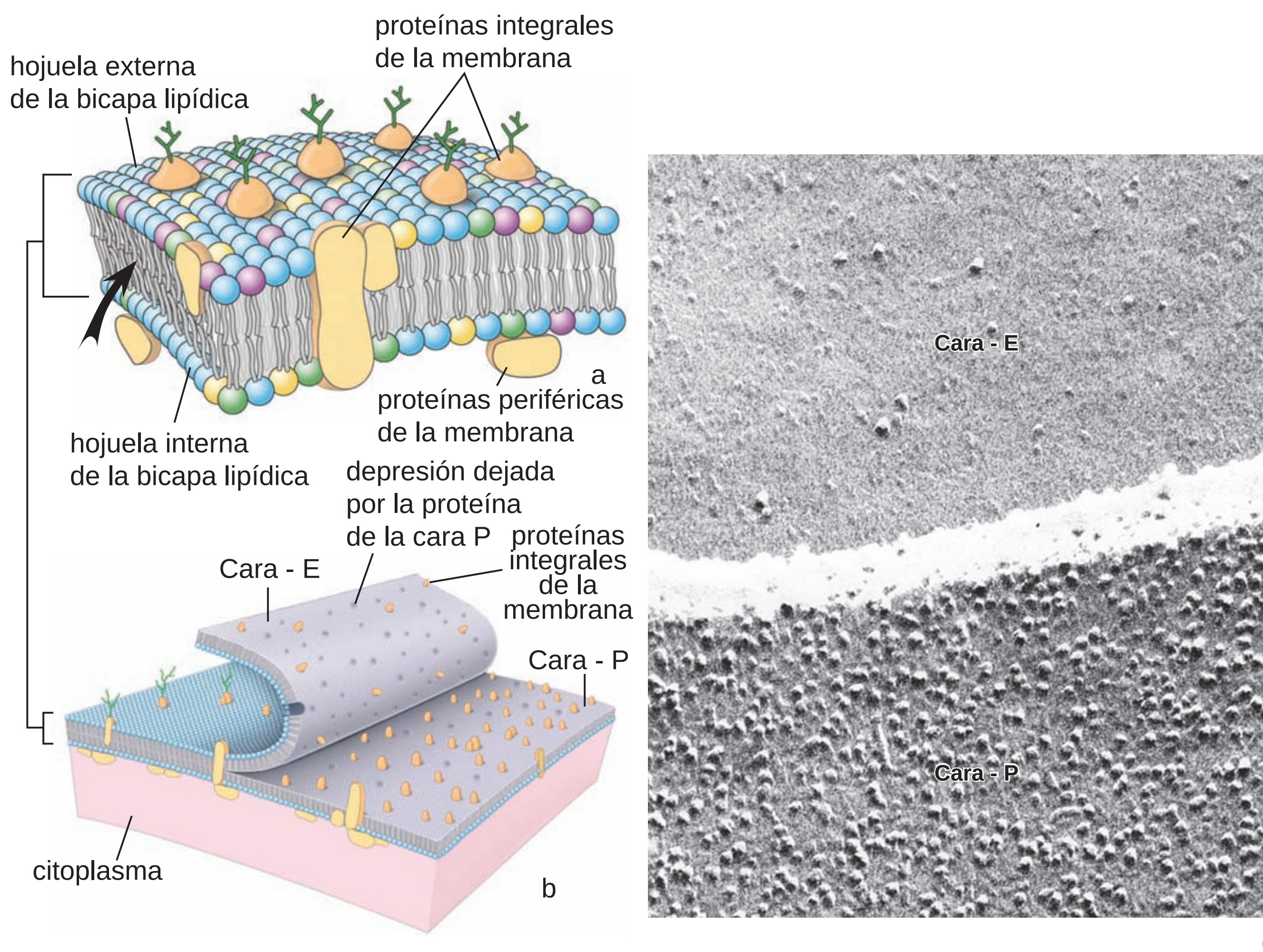


FIGURA 2-5 ▲ Examen de la membrana plasmática mediante criofractura. a. Vista de la membrana plasmática desde el borde, donde la *flecha* señala el plano de fractura preferencial de la bicapa lipídica a lo largo de la porción hidrófoba de la membrana. Cuando la membrana se quiebra, algunas proteínas son transportadas con la hojuela externa, aunque la mayoría son retenidas dentro de la hojuela interna. **b.** Vista de la membrana plasmática con las hojuelas separadas a lo largo del plano de fractura. Las superficies de la membrana fracturada son revestidas, formando réplicas; las réplicas se separan del tejido y se examinan bajo el microscopio electrónico de transmisión (MET). Las proteínas aparecen como eminencias. La réplica de la hojuela interna se llama ***cara- P***; detrás de ella se encuentra el citoplasma (protoplasma). Una vista de la hojuela externa se llama ***cara –E;*** detrás de ella se encuentra el espacio extracelular. **c.** Fotomicrografía electrónica de la réplica de una criofractura que muestra la cara –E de la membrana de una célula epitelial y la cara –P de la membrana de la célula contigua. El plano de fractura ha saltado de la membrana de una célula a la membrana de otra, como lo indica el espacio claro (espacio intercelular) que atraviesa la mitad de la figura. Obsérvese la escasez de partículas en la cara –E en comparación con la cara –P, desde la cual se proyecta la mayor parte de las proteínas integrales de la membrana. (Gentileza de la Dra. Giuseppina d'Elia Raviola.)

La membrana plasmática parece ser irregular con dominios localizados que tienen diferentes funciones y estructuras, y varian en espesor y composición. Estos dominios focalizados contienen altas concentraciones de colesterol y glucoesfingolípidos, y se denominan **balsas lipídicas**. Debido a la alta concentración de colesterol y a la presencia de cadenas largas de ácidos grasos altamente saturados, la superficie de la balsa lipídica es más gruesa y muestra una menor fluidez que la membrana plasmática circundante (fig. 2-4). El colesterol es un "pegamento" dinámico que mantiene a la balsa unida; su remoción de la misma produce la dispersión de los lípidos y las proteínas asociadas.

En general, existen dos tipos de balsas lipídicas:

- **Balsas lipídicas planas** contienen una familia de proteínas de 47 kDa conocidas como **flotilinas**, además de la composición específica de lípidos y colesterol. Las flotilinas se valoran como marcadores moleculares de las balsas lipídicas y son consideradas como proteínas de andamiaje. También participan en el reclutamiento de proteínas específicas de la membrana en las balsas y trabajan como socios activos en varios procesos de señalización.
- **Balsas caveolares**, o **caveolas** (lat. caveolae = cuevas pequeñas), representan pequeñas invaginaciones de la membrana plasmática en forma de botella (50 a 100 nm de diámetro), enriquecidas con pequeñas proteínas integrales de membrana (18 a 24 kDa) denominadas **caveolinas**. Estas proteínas tienen la capacidad de unirse al colesterol y a una variedad de proteínas que participan en la transducción de señales.

Las balsas lipídicas contienen una variedad de proteínas de membrana integrales y periféricas involucradas en la señalización celular. Pueden considerarse como "plataformas de señalización" que flotan en el océano de lípidos. Cada balsa individual está equipada con todos los elementos necesarios (receptores, factores de acoplamiento, enzimas efectoras y sustratos) para recibir y transmitir señales específicas. La trans-

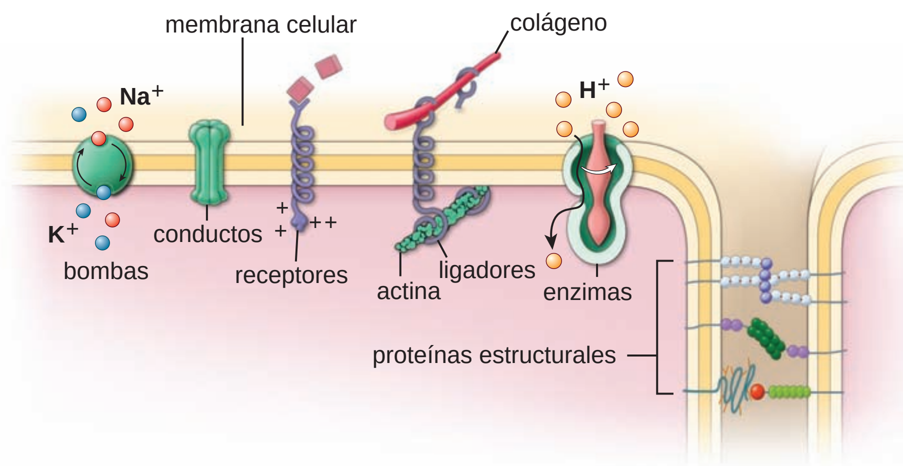


FIGURA 2-6 ▲ Diferentes funciones de las proteínas integrales de la membrana. En este diagrama se muestran las seis principales categorías de las proteínas integrales de la membrana: bombas, conductos, receptores, ligadores, enzimas y proteínas estructurales. Estas categorías no son mutuamente excluyentes. Una proteína estructural de la membrana que participa en las uniones intercelulares puede servir en forma simultánea como un receptor, enzima, ligador o cualquier combinación de estas funciones.

ducción de las señales en las balsas lipídicas ocurre con más rapidez y en forma más eficiente debido a la estrecha proximidad de las proteínas que interaccionan. Además, diferentes balsas de señalización permiten que las moléculas de señalización específicas estén separadas entre sí. En infecciones bacterianas y víricas, el contacto inicial del microorganismo con la célula se produce en la balsa. Algunas bacterias (p.ej., Shigella flexneri, Salmonella typhimurium) secuestran las balsas con sus mecanismos de señalización y las usan para permitir su propia entrada a la célula. Muchas bacterias utilizan las balsas para evitar la fagocitosis y la subsecuente destrucción en los lisosomas. En otros casos, las bacterias invasoras utilizan receptores asociados a la balsa para generar vacuolas formadas con componentes de la balsa. Estas vacuolas son utilizadas para transportar bacterias dentro de la célula sin el riesgo de ser detectadas por compartimentos fagocíticos.

Las proteínas integrales de la membrana pueden visualizarse mediante el uso de la criofractura, una técnica de preparación histológica especial.

La existencia de proteína dentro de la sustancia de la membrana plasmática (es decir, proteínas integrales) fue confirmada por una técnica llamada **criofractura.** Cuando se prepara el tejido para la microscopia electrónica con el procedimiento de criofactura (fig. 2-5a), normalmente las membranas se parten o dividen a lo largo del plano hidrofóbico (es decir, entre las dos capas lipídicas) para exponer las dos caras internas de la membrana, la cara E y la cara P (fig. 2-5b).

La **cara E** tiene por detrás el espacio *extracelular*, mientras que la cara P tiene por detrás el citoplasma (*protoplasma*). Las numerosas partículas observadas con el MET en las caras E y P representan las proteínas integrales de membrana. La cara P suele exhibir más partículas, por lo tanto más proteína, que la cara E (fig. 2-5c).

Las proteínas integrales de membrana cumplen funciones importantes en el metabolismo, regulación, integración, y señalización celular.

Se han definido seis amplias categorías de proteínas de membrana en lo que se refiere a su función: bombas, conductos, receptores, proteínas de enlace, enzimas y proteínas estructurales (fig. 2-6). Las categorías no son mutuamente excluyentes (p.ej., una proteína de membrana estructural puede servir en forma simultánea como un receptor, una enzima, una bomba, o cualquier combinación de estas funciones).

- Las **bombas** sirven para transportar activamente ciertos iones, como el Na^+, a través de las membranas. Las bombas también transportan a través de las membranas precursores metabólicos de macromoléculas, como aminoácidos y monosacáridos, ya sea en forma individual o ligados a una bomba de Na^+.
- Los **conductos** permiten el paso de pequeños iones, moléculas y agua a través de la membrana plasmática en cualquier dirección (es decir, mediante difusión pasiva). Las uniones de hendidura, formadas por conductos alineados en las membranas de células contiguas, permiten el paso de iones y moléculas pequeñas implicadas en los procesos de señalización, desde el citoplasma de una de las células al citoplasma de células contiguas.
- Las **proteínas receptoras** permiten el reconocimiento y la unión específica de ligandos (moléculas que se unen a la superficie extracelular de la membrana plasmática) en procesos como la estimulación hormonal, endocitosis de vesículas con cubierta, y reacciones con anticuerpos. Los receptores que se unen a moléculas de señalización transmiten la señal a través de una secuencia de interruptores moleculares (o sea, segundos mensajeros), a los mecanismos de señalización internos, iniciando así, una respuesta fisiológica.
- Las **proteínas de enlace** fijan el citoesqueleto intracelular a la matriz extracelular. Entre los ejemplos de proteínas de enlace se encuentra la familia de las integrinas que vinculan los filamentos de actina del citoplasma con una proteína de la matriz extracelular (fibronectina).
- Las **enzimas** tienen una gran variedad de funciones. Las adenosina trifosfatasas (ATPasas) desempeñan papeles específicos en el bombeo de iones: la ATP sintasa es la principal proteína de la membrana mitocondrial interna, y las enzimas digestivas como disacaridasas y dipeptidasas, son proteínas integrales de membrana.
- **Las proteínas estructurales** se visualizan mediante el método de criofractura, especialmente donde forman uniones con células vecinas. A menudo, ciertas proteínas y lípidos se concentran en regiones localizadas de la membrana plasmática para cumplir funciones específicas. Ejemplos

de dichas regiones pueden identificarse en las células polarizadas, como las células epiteliales.

Las proteinas integrales de membrana se desplazan dentro de la bicapa lipídica de la membrana.

Las partículas unidas a la membrana pueden desplazarse en la superficie de la célula; aún las proteínas integrales de la membrana, como las enzimas, pueden desplazarse de una superficie a otra de la célula (p. ej., desde la superficie apical a la lateral) cuando se interrumpen las barreras al flujo, como son las uniones celulares. La fluidez de la membrana es una función de los diferentes tipos de fosfolípidos en la membrana y las variaciones en sus concentraciones locales. Como se mencionó antes, las balsas lipídicas que contienen proteínas integrales de membrana pueden desplazarse hacia diferentes regiones de la membrana plasmática. El movimiento de una proteína integral anclada en una balsa lipídica hace que la señalización sea más precisa y evita interacciones no específicas. La migración lateral de las proteínas con frecuencia está limitada por conexiones físicas entre las proteínas de la membrana y las estructuras intracelulares o extracelulares. Tales conexiones pueden existir entre:

- proteínas asociadas a elementos del citoesqueleto y dominios de proteínas de la membrana que se extienden dentro del citoplasma contiguo,
- los dominios citoplasmáticos de proteínas de la membrana, y
- proteínas periféricas asociadas a la matriz extracelular y dominios de proteínas integrales de la membrana que se extienden desde la superficie celular (es decir, el dominio extracelular).

A través de estas conexiones, las proteínas pueden quedar localizadas o restringidas a regiones especializadas de la membrana plasmática o actuar como vinculadores transmembrana entre los filamentos intracelulares y extracelulares (v. la siguiente sección).

La lesión celular con frecuencia se manifiesta como cambios morfológicos en la membrana plasmática celular lo que causa **la vesiculación de la membrana plasmática**. Estas vesículas son protrusiones celulares dinámicas de la membrana plasmática, que suelen observarse en lesiones celulares agudas, en células en división o en proceso de muerte y durante el desplazamiento celular. La vesiculación se debe al desprendimiento de la membrana plasmática de los filamentos de actina subyacentes del citoesqueleto celular. Las toxinas del citoesqueleto que actúan sobre los filamentos de actina, como la faloidina y la citocalasina B, causan una vesiculación generalizada de la membrana.

Procesos de señalización

Las proteínas integrales de la membrana, como conductos y receptores de la superficie celular, participan en los procesos de señalización.

La señalización celular es el proceso por el cual las células reciben, procesan y transmiten los estimulos extracelulares para regular sus propias respuestas fisiológicas. Una sola célula puede recibir muchas señales diferentes al mismo tiempo y necesita integrar toda la información en un plan de acción unificado. Los procesos de señalización a menudo participan de la regulación de la expresión de genes, la exocitosis,

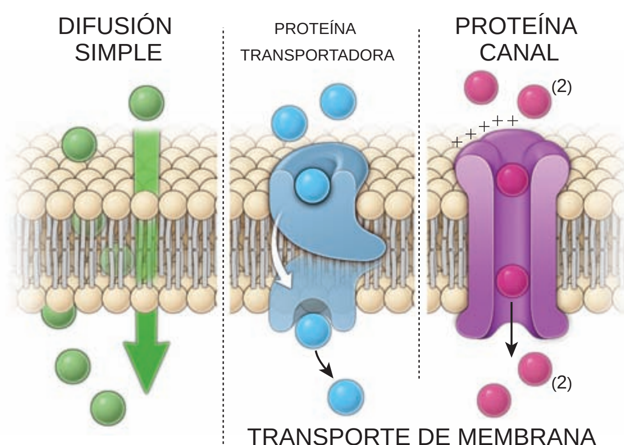


FIGURA 2-7 ▲ Movimiento de las moléculas a través de la membrana plasmática. Las moléculas liposolubles y otras pequeñas moléculas sin carga (*en verde*) cruzan la membrana plasmática por difusión simple a favor de su gradiente de concentración. Otras moléculas necesitan proteínas de transporte de membrana para obtener un pasaje individual a través de la membrana plasmática. Las pequeñas moléculas hidrosolubles (*en azul*) requieren proteínas transportadoras muy selectivas para transferirlas a través de la membrana plasmática. Después de fijar una molécula, la proteína transportadora sufre una serie de cambios de conformación y libera la molécula del otro lado de la membrana. Si el proceso necesita energía, se llama *transporte activo* (p. ej. transporte de iones H+ contra su gradiente de concentración). El proceso se denomina *transporte pasivo* cuando no se requiere energía (p. ej., transporte de glucosa). Los iones y otras pequeñas moléculas cargadas (*en púrpura*) son transportados a través de la membrana plasmática mediante proteínas canal selectivas para iones. En las neuronas, por ejemplo, el transporte de iones es regulado por potenciales de membrana (conductos iónicos activados por voltaje); en las células osteomusculares, las uniones neuromusculares poseen conductos iónicos activados por ligandos.

la endocitosis, la diferenciación, el crecimiento y la muerte celular, la reorganización del citoesqueleto, el movimiento, la contracción y/o la relajación celular. Las células individuales también envían moléculas de señalización a otras células cercanas (p.ej., neurotransmisores en la sinapsis nerviosa) y lejanas (p.ej., hormonas que actúan en células distantes).

Las **vías de transducción de señales** son mecanismos mediante los cuales las células responden al ambiente externo. Son cascadas jerárquicas de eventos moleculares que median la especificidad celular y tisular, permitiendo la amplificación y la modulación de la señal y están involucradas en la regulación bioquímica y fisiológica. Éstas se inducen por **moléculas de señalización externas** (también conocidas como **mensajeros primarios** o ligandos) que pueden ser solubles, actuar localmente (control autocrino o paracrino como se describe en el capítulo 21) o ser transmitidas a objetivos celulares a través del sistema vascular sanguíneo (señalización endocrina). También pueden ser insolubles, adheridas a las membranas celulares o localizadas en la matriz extracelular. Las moléculas de señalización en los sistemas sensoriales suelen ser de origen exógeno (p. ej., odorantes, señales mecánicas, vibración, luz). La mayor parte de los procesos de señalización son iniciados por la unión de mensajeros primarios a receptores específicos, los cuales se encuentran en un estado inactivo en la ausencia de ligandos. Las señales que se originan desde los receptores son transmitidas a moléculas diana dentro de la célula por el **sistema de segundos mensajeros**. Los receptores en general se clasifican en tres grupos, los cuales se describen en secciones previas y en ca-

pítulos posteriores: **proteínas canal** (pág. 34), receptores intracelulares (v. cap. 21) y **receptores de la superficie celular** (cap. 21). El último grupo incluye miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G (cap. 21), la familia de receptores ligados a procesos catalíticos (cap. 21) y la familia de integrinas de receptores celulares de la matriz extracelular (cap. 5).

La activación de los receptores de la superficie celular conduce a modificaciones postraduccionales, las que contribuyen a la amplificación de la señal.

Existen varias **modificaciones postraduccionales** de las proteínas intracelulares que contribuyen a la amplificación de la señal que la célula recibe. Estas incluyen las siguientes:

- **fosforilación** (adición de grupos fosfato, PO_4^{3-}),
- **glucosilación** (adición de diferentes monosacáridos),
- **acetilación** (adición de grupos acetilo funcionales, $COCH_3$),
- **metilación** (adición de grupos metilos, CH_3),
- **nitrosilación** (reacción de óxido nítrico, NO, con residuos de cisteína libre de proteína),
- **ubicuitinación** (adición de proteína ubicuitina) y
- **SUMOilación** (adición de proteína pequeña modificadora relacionada con la ubicuitina [SUMO]).

La activación de cascadas de reacciones intracelulares ligadas a la cinasa es común a la activación de los receptores de superficie celular. Las **proteínas cinasas** y las **proteínas fosfatasas** son familias de enzimas que median la fosforilación y

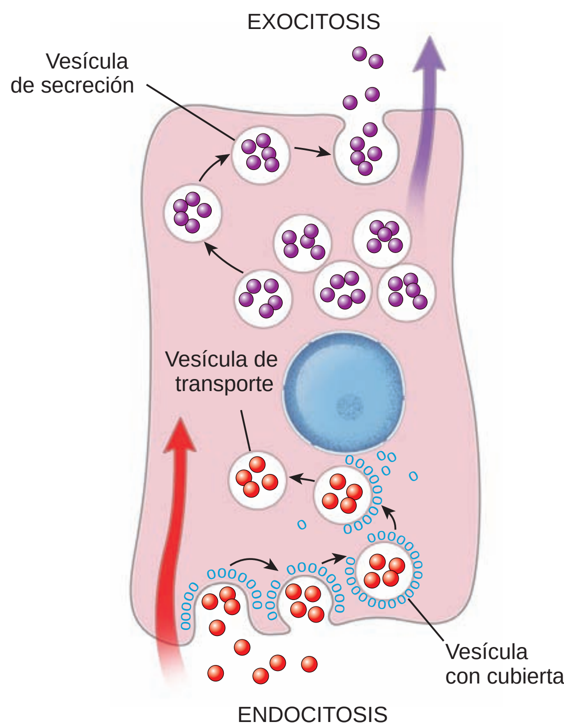


FIGURA 2-8 ▲ La endocitosis y la exocitosis son dos formas importantes de transporte vesicular. La endocitosis incorpora moléculas y otras sustancias a la célula. En la exocitosis, las moléculas sintetizadas y otras sustancias abandonan la célula. La endocitosis se asocia con la formación y aparición de vesículas desde la membrana plasmática; la exocitosis se asocia con la fusión de vesículas procedentes de orgánulos intracelulares con la membrana plasmática, y es una modalidad primaria de secreción.

la desfosforilación de las proteínas celulares, respectivamente. La fosforilación de residuos de serilo, treonilo y tirosilo pueden alterar la actividad, los niveles o la ubicación subcelular de las proteínas.

Existen múltiples proteínas cinasas en las células y se clasifican del siguiente modo:

- **proteínas cinasas dependientes del primer mensajero**, como la proteína cinasa A dependiente de adenosina monofosfato (AMP) cíclico (PKA, v. fig. 13-12), proteína cinasa G dependiente del progenitor granulocitico/ monocítico cíclico (PKG, v. fig. 13-12) y cinasas dependientes de calcio/calmodulina, incluso la miosina cinasa de cadena ligera (MLCK, v. fig. 11-28) y
- **proteínas cinasas dependientes del segundo mensajero**, como las enzimas de la cascada de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), cinasas dependientes de ciclina y proteínas tirosina cinasas.

En consecuencia, los patrones espacio-temporal intracelulares de eventos de fosforilación específicos están estrechamente vinculados a muchas de las respuestas celulares destacadas en los capítulos siguientes.

Transporte de membrana y transporte vesicular

Las sustancias que ingresan o dejan la célula deben atravesar la membrana plasmática.

Algunas sustancias (moléculas liposolubles y moléculas pequeñas sin carga) cruzan la membrana plasmática por **difusión simple** a favor de su gradiente de concentración (fig. 2-7). Todas las otras moléculas necesitan **proteínas de transporte de membrana** que les proporcionen un pasaje individual a través de la membrana plasmática.

- las **proteínas transportadoras** que transfieren moléculas hidrosolubles pequeñas. Son altamente selectivas, con frecuencia sólo transportan un tipo de molécula. Después de unirse a una molécula destinada al transporte, la proteína transportadora se somete a una serie de cambios de conformación y libera la molécula al otro lado de la membrana (v. fig. 2-7). Algunas proteínas transportadoras, como la bomba de Na^+/K^+ o la bomba de H^+, requieren energía para el **transporte activo** de moléculas en contra de su gradiente de concentración. Otras proteínas transportadoras, como los transportadores de glucosa, no requieren energía y participan en el **transporte pasivo**.
- las **proteínas de canal** también transfieren moléculas hidrosolubles pequeñas. En general, los conductos están formados por proteínas transmembrana con varios dominios transmembrana que crean conductos hidrofílicos a través de la membrana plasmática. A menudo, las proteínas de canal contienen un **dominio de poro** que penetra parcialmente la bicapa de la membrana y sirve como filtro selectivo de iones. El dominio de poro es responsable por la selectividad iónica exquisita, la que se logra mediante la regulación de su estructura tridimensional (v. fig. 2-7). Los conductos son selectivos para los iones y se regulan en función de las necesidades de la célula. El transporte realizado por la proteína de canal puede regularse mediante

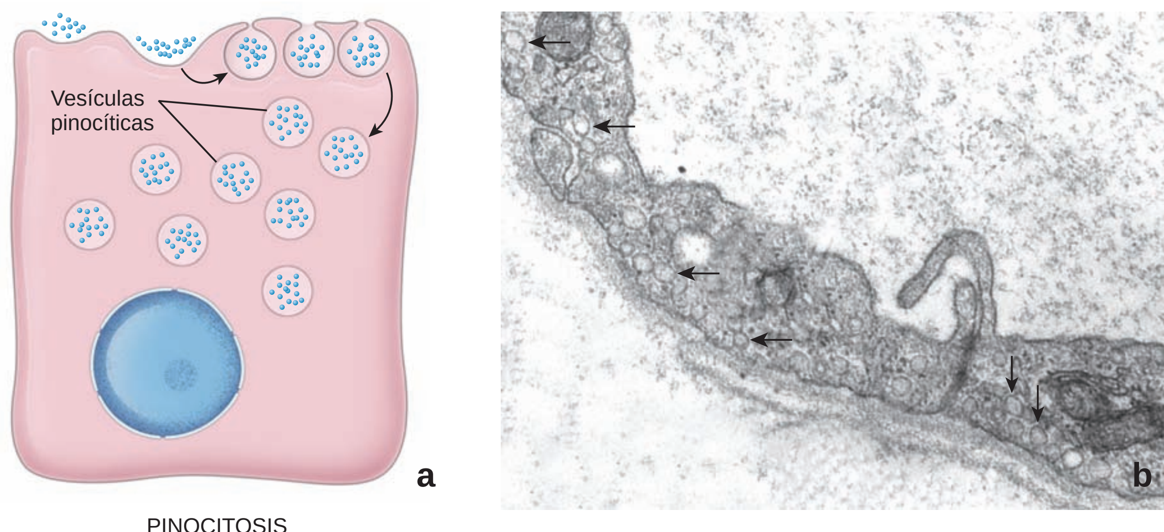


FIGURA 2-9 ▲ Pinocitosis. a. La pinocitosis implica la formación dinámica de pequeñas vesículas en la superficie celular. En primer lugar, las sustancias que sufrirán pinocitosis (p. ej. proteínas solubles pequeñas, marcadores coloidales) entran en contacto con la superficie extracelular de la membrana plasmática; a continuación, la superficie sufre una invaginación y por último, la porción invaginada de la membrana se desconecta de la superficie para convertirse en una vesícula pinocítica dentro de la célula**. b.** Esta fotomicrografía electrónica muestra muchas vesículas pinocíticas de superficie lisa (*flechas*) dentro del citoplasma de las células endoteliales de un vaso sanguíneo. 55 000 X.

los potenciales de membrana (p.ej., **conductos iónicos activados por voltaje** en neuronas), neurotransmisores (p. ej., **conductos iónicos activados por ligandos**, como receptores de acetilcolina en células musculares) o estrés mecánico (p. ej., **conductos iónicos activados por fuerzas mecánicas** en el oído interno).

El transporte vesicular mantiene la integridad de la membrana plasmática y también contribuye a la transferencia de moléculas entre los diferentes compartimentos celulares.

Algunas sustancias ingresan y dejan la célula mediante el transporte vesicular, un proceso que implica cambios de configuración en la membrana plasmática en sitios localizados y la consecuente formación de vesículas a partir de la membrana o fusión de vesículas con ella (fig. 2-8).

El mecanismo principal por el cual las moléculas grandes ingresan, abandonan y se desplazan dentro de la célula se denomina brotación vesicular. Las vesículas formadas por brotación desde la membrana plasmática de un compartimento se fusionan con la membrana plasmática de otro compartimento. Dentro de la célula, este proceso asegura la transferencia del contenido de la vesícula entre los compartimentos.

El transporte vesicular que involucra a la membrana celular también puede describirse en términos más específicos

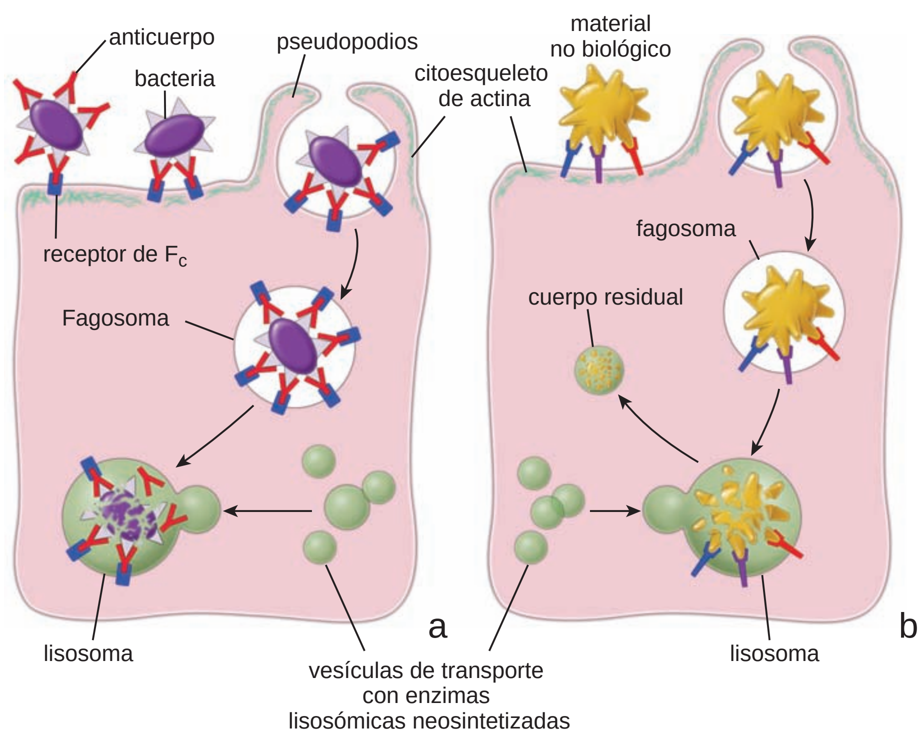
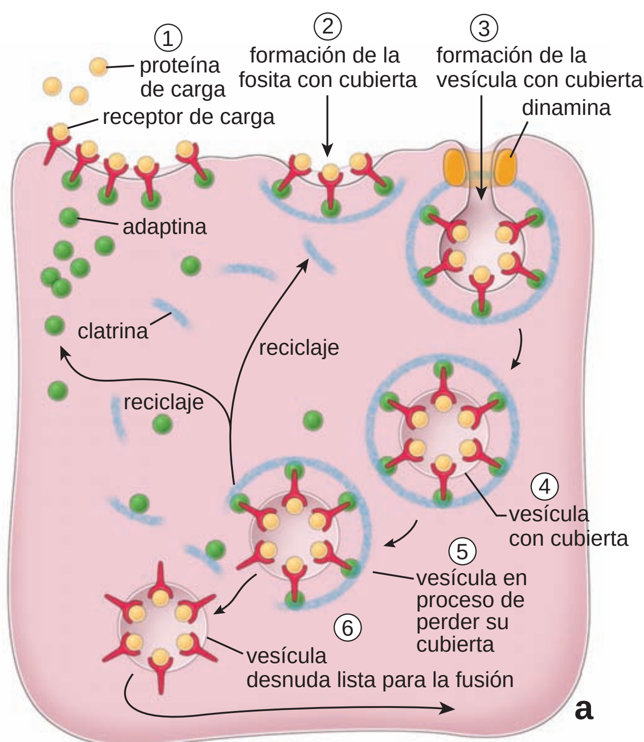


FIGURA 2-10 ▲ Fagocitosis. a. Este dibujo muestra los pasos en la fagocitosis de una partícula grande, como ocurre con una bacteria que ha muerto como consecuencia de una respuesta inmunitaria. La bacteria está rodeada por anticuerpos unidos a los antígenos de su superficie. Los receptores de Fc en la superficie de la membrana plasmática de las células fagocíticas reconocen la porción Fc de los anticuerpos. Esta interacción desencadena la reorganización del citoesqueleto de actina. La despolimerización y repolimerización de los filamentos de actina producen proyecciones temporales de la membrana plasmática llamadas pseudópodos. Éstos rodean la partícula fagocitada y conducen a la formación de los fagosomas. Mediante la entrega dirigida de enzimas lisosómicas, el fagosoma madura para convertirse en un lisosoma que digiere su contenido fagocitado. **b.** Los materiales no biológicos, como partículas de carbono inhaladas, polvos inorgánicos y fibras de asbestos, así como los detritos celulares producto de la inflamación, se incorporan sin la participación de anticuerpos y de receptores de Fc. Estas partículas se unen a múltiples receptores de la membrana plasmática.



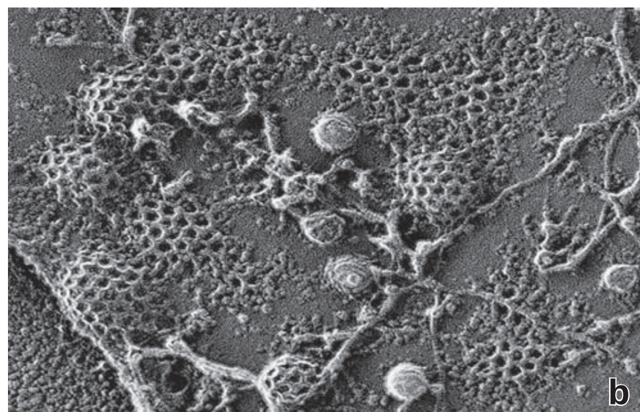


FIGURA 2-11 ▲ Endocitosis mediada por receptores a. Este diagrama muestra los pasos en la endocitosis mediada por receptores, un mecanismo de transporte que permite la entrada selectiva de moléculas en la célula. Los receptores de carga reconocen y fijan las moléculas específicas que entran en contacto con la membrana plasmática. Los complejos molécula-receptor de carga son reconocidos por la adaptina, una proteína que contribuye a seleccionar y reunir complejos apropiados en áreas específicas de la membrana plasmática para transportarlos adentro de las células. Después, las moléculas de clatrina se unen al complejo adaptina- receptor de carga- molécula para organizarse en forma de jaula similar a un cesto poco profundo y formar una fosita con cubierta. Las interacciones de la clatrina, entonces, contribuyen al cambio de estado de la membrana plasmática para que se forme una depresión profunda, una fosita con cubierta desarrollada por completo que se desprende de la membrana plasmática por la acción del complejo proteico de dinamina como una vesícula con cubierta (es decir, brota desde la membrana). Las proteínas de carga seleccionadas y sus receptores pasan desde el espacio extracelular hacia la luz de una vesícula con cubierta en formación. Después de la brotación y la incorporación de la vesícula, las proteínas de la cubierta se separan y se reciclan para su uso ulterior. La vesícula desnuda se desplaza hacia su destino para fusionarse con un orgánulo citoplasmático. **b.** Fotomicrografía electrónica de la superficie citoplasmática de la membrana plasmática de células A431, preparada con la técnica de congelación rápida y grabado profundo. Esta imagen muestra fositas y vesículas con cubierta de clatrina en diferentes etapas de su formación. Obsérvese que tanto las fositas como las vesículas con cubierta de clatrina se forman en regiones desprovistas de filamentos de actina. Las pequeñas vesículas pinocíticas uniformes no poseen una cubierta de clatrina y se ubican muy próximas a los filamentos de actina. 200 000 X (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

- **Endocitosis** es el término general para los procesos de transporte vesicular en los cuales las sustancias ingresan a la célula. En general, la endocitosis controla la composición de la membrana plasmática y la respuesta celular a los cambios en el ambiente externo. También cumple funciones clave en la incorporación de nutrientes, señalización celular y cambios en la forma celular.
- **Exocitosis** es el término general para los procesos de transporte vesicular en los cuales las sustancias abandonan la célula.

Ambos procesos pueden verse con el microscopio electrónico.

Endocitosis

La captación de fluido y macromoléculas durante la endocitosis depende, en general, de tres mecanismos diferentes.

Algunos mecanismos endocíticos requieren proteínas especiales durante la formación de vesículas. La proteína más conocida que interacciona con la membrana plasmática en la formación de vesículas es la **clatrina**. Si bien la presencia de clatrina es ciertamente importante para la formación de la vesícula endocítica, muchas vesículas están formadas independientemente de la clatrina utilizando diferentes proteínas (p. ej., caveolinas o flotilinas). Por lo tanto, la endocitosis puede ser clasificada según sea dependiente o independiente de la clatrina. En general, se reconocen tres mecanismos de endocitosis en la célula:

- **Pinocitosis** (gr., *tomar líquidos*) es la ingestión inespecífica de líquido y pequeñas moléculas de proteína mediante vesículas pequeñas, a menudo, con un diámetro inferior a 150 nm. Prácticamente todas las células del organismo realizan pinocitosis y este proceso es **constitutivo** (es decir, implica una formación dinámica continua de vesículas pequeñas en la superficie celular) (fig. 2-9a). El mecanismo propuesto para la formación de vesículas en la pinocitosis está asociado con la presencia de las proteínas **caveolina** y **flotilina** que se encuentran en las balsas lipídicas. Las caveolinas 1 y 2 se encuentran en todas las células no musculares, excepto en las neuronas y los leucocitos, mientras que la caveolina 3 es específica de las células musculares. Las flotilinas 1 y 2 se encuentran en diferentes vesículas de las caveolas. También, las mecanoenzimas, como la GTPasa (dinamina) están implicadas en la escición de la

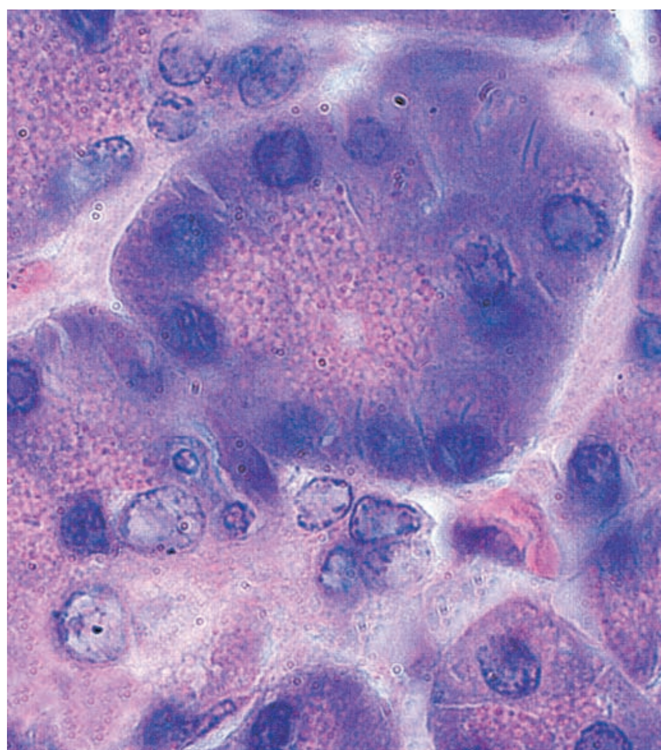


FIGURA 2-12 ▲ Fotomicrografía de células secretoras del páncreas. Obsérvese que las vesículas secretoras que contienen proteína lista para ser secretada llenan la porción apical de las células. Este proceso requiere un mecanismo de señalización externo para que la célula elimine los gránulos acumulados. 860 X

vesícula pinocítica (el proceso de desprendimiento de la membrana plasmática). Las vesículas pinocíticas son visibles con el MET y presentan una superficie lisa. Estas vesículas pinocíticas lisas son especialmente numerosas en el endotelio de los vasos sanguíneos (fig. 2-9b) y en las células musculares lisas. Debido a que la caveolina 1 forma complejos (de 14 a 16 monómeros) que provocan cambios en la curvatura de la membrana que llevan a la formación de vesículas, la pinocitosis no requiere clatrina y por lo tanto puede denominarse como **endocitosis independiente de clatrina**.

- **Fagocitosis** (gr., *célula comedora*] es la incorporación de partículas grandes como detritos celulares, bacterias y otros materiales extraños. En este proceso no selectivo, la membrana plasmática emite seudopodos que rodean las partículas a fagocitar formando vesículas grandes (con un diámetro superior a 250 nm) denominadas **fagosomas**. La fagocitosis está a cargo principalmente de un grupo especializado de células que pertenecen al sistema fagocítico mononuclear (MPS). En general, la fagocitosis es un proceso mediado por receptores en el cual receptores en la superficie celular reconocen el dominio Fc (región del anticuerpo que no se une al antígeno) de los anticuerpos que revisten la superficie de un microorganismo invasor o de una célula invasora (fig. 2-10a). La fagocitosis también se desencadena por la interacción de receptores tipo Toll (pág. 304) con **patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP)** que se expresan comúnmente en superficies de agentes patógenos. Esta interacción de los PAMP conduce a la activación del factor de transcripción (NFκB), factor nuclear que regula los genes que controlan las respuestas celulares en la fagocitosis. Sin embargo, los materiales no biológicos, como las partículas de carbono inhaladas, polvos orgánicos y fibras de asbestos, al igual que los detritos biológicos producidos por la inflamación, la cicatrización de heridas y la muerte de células, son secuestrados por las células del MPS sin la participación de los receptores Fc (fig. 2-10b). Este proceso no necesita clatrina para la formación del fagosoma. Sin embargo, para la generación de seudópodos a partir de la membran plasmática necesarios para la formación del fagosoma, el citoesqueleto de actina debe reorganizarse en un proceso que requiere la despolimerización y la repolimerización de los filamentos de actina. Por lo tanto, la fagocitosis es una

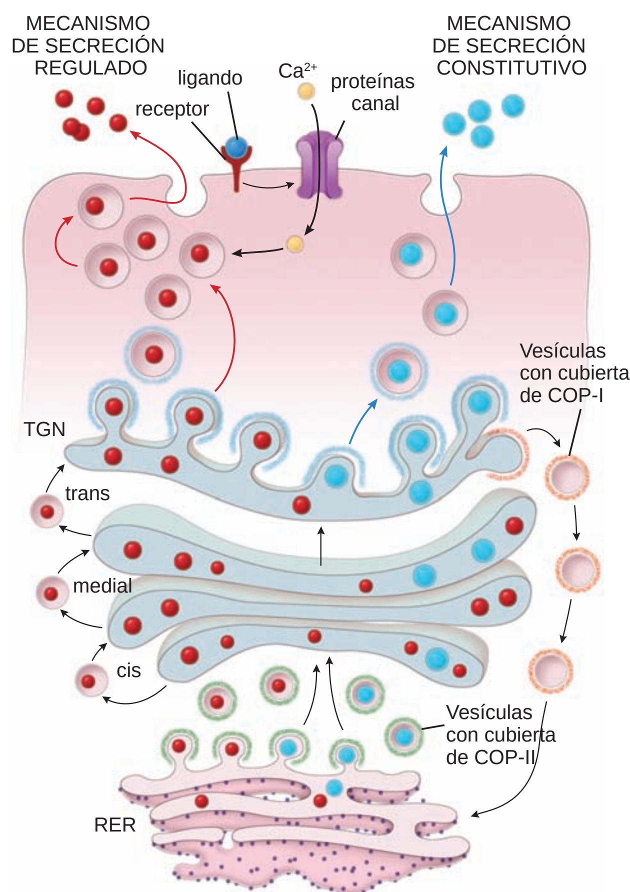


FIGURA 2-13 ▲ Diagrama que ilustra dos mecanismos de exocitosis. Las proteínas de secreción se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso (*RER*). Después de su modificación postraduccional inicial, se envía al aparato de Golgi en vesículas con cubierta de COP-II. A continuación de su modificación adicional en el aparato de Golgi, de su clasificación y de su envasado, el producto final de secreción se transporta hacia la membrana plasmática en vesículas que se forman a partir de la red *trans-Golgi* (TGN). Obsérvese que el transporte retrógrado está presente entre las cisternas del aparato de Golgi y es mediado por la vesícula con cubierta de COP-I. Se reconocen dos mecanismos distintivos. Las *flechas azules* señalan el mecanismo constitutivo por el cual las proteínas dejan la célula de inmediato después de su síntesis. En las células que utilizan esta vía, casi no se acumula producto de secreción y, por lo tanto, se encuentran pocas vesículas secretoras en el citoplasma. Las *flechas rojas* indican el mecanismo regulado, en el cual la secreción proteica es regulada por estímulos hormonales o nerviosos. En las células que utilizan este procedimiento, como las células acinares pancreáticas que se ilustran en la figura 2-12, las proteínas de secreción se concentran y se almacenan transitoriamente en las vesículas secretoras dentro del citoplasma. Después de una estimulación adecuada, las vesículas secretoras se fusionan con la membrana plasmática y evacuan su contenido.

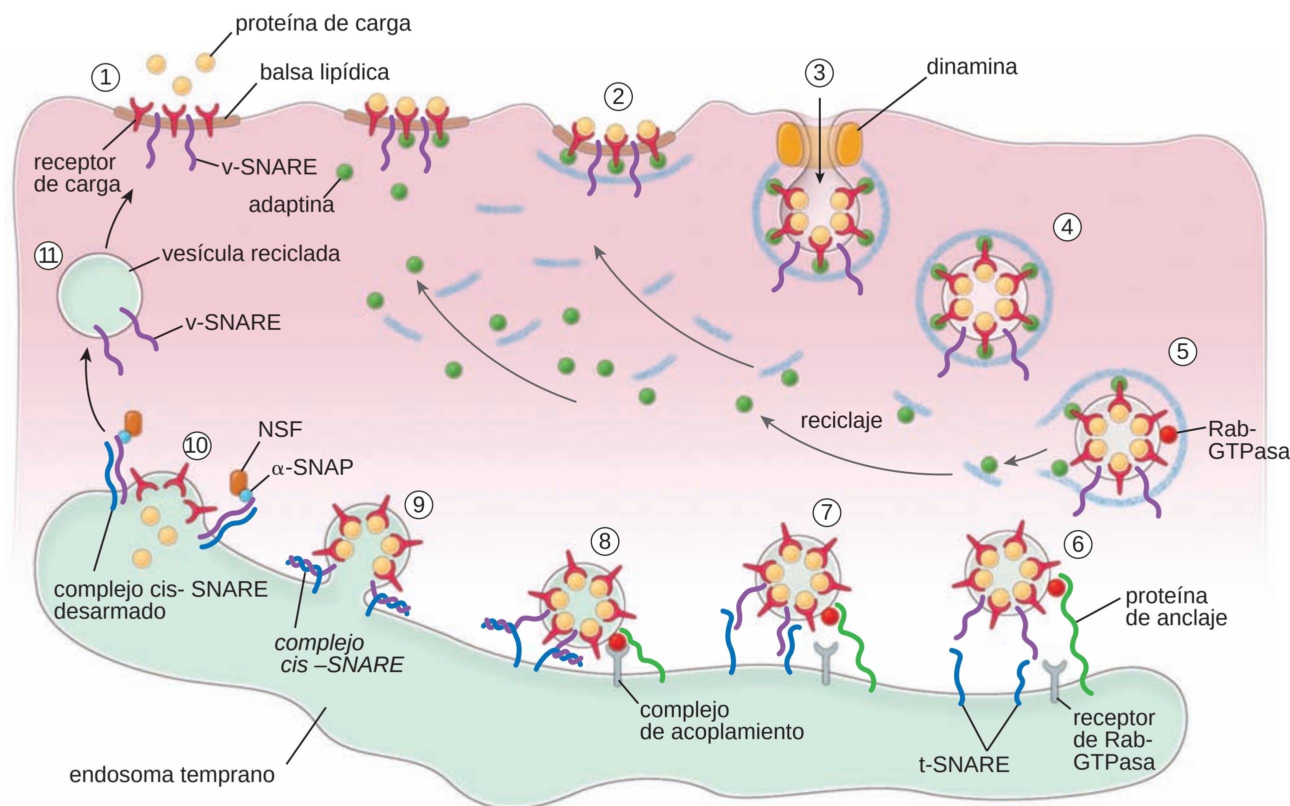


FIGURA 2-14 ▲ **Pasos en la formación, orientación, acoplamiento y fusión de vesículas de transporte con la membrana diana. (1)** Balsa lipídica con receptores de carga listos para interactuar con las proteína de carga. Obsérvese la presencia de la proteína de orientación específica v-SNARE. **(2)** Paso inicial en la formación de vesículas: La unión del complejo de adaptina y clatrina forman una fosita con cubierta. **(3)** Formación (brotación) de una vesícula con cubierta armada por completo**.(4)** Vesícula con cubierta que se traslada hacia su destino. **(5)** Desarmado de la cubierta de clatrina. Obsérvese la expresión de la actividad de la Rab-GTPasa. **(6)** Adhesión de la vesícula a la membrana diana por la interacción entre la Rab-GTPasa y las proteínas de anclaje. **(7)** Inicio del proceso de acoplamiento (reclutamiento de proteínas de anclaje). **(8)** Formación del complejo de acoplamiento entre la Rab-GTPasa y su proteína en la membrana diana: las v-SNARE en la vesícula inmovilizada interacciona con la t-SNARE en la membrana diana para formar el complejo cis-SNARE. **(9)** Fusión de la vesícula con la membrana diana. **(10)** Entrega de la proteína de carga en el compartimento endosómico temprano y desarmado del complejo cis por la interacción del complejo proteico NSF/ α- SNAP. **(11)** Reciclaje de las v-SNARE en las vesículas de transporte para su uso en otra ronda de orientación y fusión vesicular.

endocitosis **independiente de clatrina** pero **dependiente de actina**.

- **Endocitosis mediada por receptor** que permite la entrada de moléculas específicas en la célula. En este mecanismo, los receptores para moléculas específicas, denominadas **receptores de carga**, se acumulan en regiones bien definidas de la membrana celular. Estas regiones, que están representadas por las balsas lipídicas en la membrana plasmática, finalmente se convierten en **fositas recubiertas** (fig. 2-11a). El nombre de *fositas recubiertas* deriva de la apariencia de estas regiones en el microscopio electrónico (EM) bajo la cual aparece una acumulación del material electrodenso que representa la aglomeración de moléculas de **clatrina** en la superficie citoplasmática de la membrana plasmática. Los receptores de carga reconocen y unen moléculas específicas que entran en contacto con la membrana plasmática. Las moléculas de clatrina, entonces, se agrupan para armar una jaula, similar a un cesto, que ayuda a cambiar la forma de la membrana plasmática en una invaginación de tipo vesícula (fig. 2-11b).
La clatrina interacciona con el receptor de carga a través de otro complejo proteico con cubierta, la **adaptina**, que desempeña un papel decisivo en la selección de las moléculas de carga apropiadas para el transporte hacia las células. De este modo, la carga de proteínas unidas a sus receptores se remueve del espacio extracelular hacia la luz de una vesícula en formación. La gran mecanoenzima GT-Pasa (100 kDa), denominada **dinamina**, induce la liberación de las vesículas recubiertas de clatrina en formación desde la membrana plasmática durante la endocitosis mediada por receptore. El tipo de vesícula formada como resultado de la endocitosis mediada por receptore se denomina **vesicula recubierta** y el proceso en sí mismo es conocido como **endocitosis dependiente de clatrina**. Las vesículas recubiertas de clatrina también participan en el desplazamiento del material de carga desde la membrana plasmática hacia los endosomas tempranos y desde el aparato de Golgi hacia los endosomas tempranos y tardíos.

Exocitosis

La exocitosis es el proceso mediante el cual una vesícula se desplaza desde el citoplasma hacia la membrana plasmática, donde descarga su contenido al espacio extracelular.

Diversas moléculas producidas por la célula para su exportación se envían inicialmente desde el sitio de su formación hacia el aparato de Golgi. El siguiente paso implica la clasificación y el empaquetamiento del producto de secreción en vesículas transportadoras que están destinadas a fusionarse con la membrana plasmática en un proceso conocido

como **exocitosis**. El transporte intracelular de estas vesículas se logra mediante la presencia de proteínas específicas en su superficie (coatómeros, como COP-I y COP-II) que median sus movimientos (v. pág. 59). Las moléculas que viajan por esta ruta con frecuencia sufren modificaciones químicas (p.ej., glucosilación, sulfatación) a medida que atraviesan diferentes compartimentos celulares. La membrana que se añade a la membrana plasmática con la exocitosis es recuperada en el compartimento citoplasmático mediante un proceso de endocitosis. Existen dos vías generales para la exocitosis:

- En la **vía constitutiva**, las sustancias designadas para exportación se envían en forma contínua hacia la membrana plasmática en las vesículas de transporte. Las proteínas que abandonan la célula mediante este proceso, se secretan en forma inmediata después de su síntesis y salen del aparato de Golgi, como se observa en la secreción de inmunoglobuinas por los plasmocitos y de procolágeno por los fibroblastos. Este mecanismo está presente en algún grado en todas las células. El MET revela que estas células carecen de gránulos secretores.
- En la **vía de secreción regulada**, células especializadas, como las células endocrinas y exocrinas y las neuronas, concentran proteínas de secreción y las almacenan temporalmente en vesículas secretoras dentro del citoplasma (fig. 2-12). En este caso, para que se produzca la secreción debe activarse un fenómeno regulador (estímulo hormonal o nervioso), como ocurre en la liberación de las vesículas secretoras por las células principales de la mucosa gástrica y por las células acinares del páncreas. Los estimulos de señalización causan la entrada transitoria de Ca^{2+} en el citoplasma, lo cual a su vez, estimula las vesículas secretoras para que se fusionen con la membrana plasmática y descarguen su contenido (fig. 2-13). Anteriormente, las vesículas secretoras que contenían precursores inactivos (zimógenos) eran llamadas *gránulos de zimógeno*.

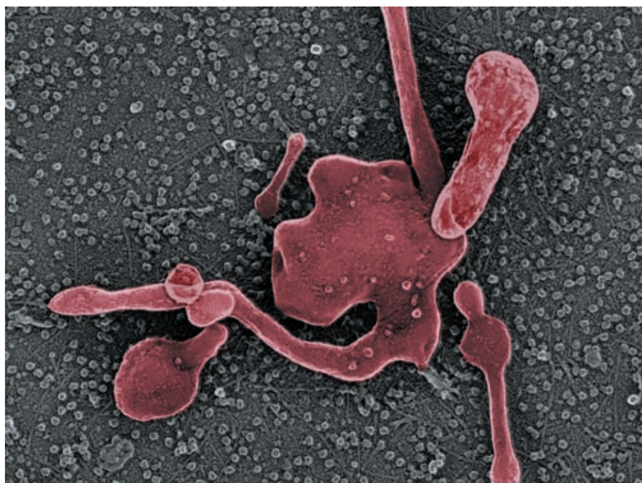


FIGURA 2-15 ▲ Fotomicrografía electrónica de un endosoma temprano. Esta fotomicrografía electrónica obtenida con la técnica de grabado profundo, muestra la estructura de un endosoma temprano de *dictyostelium*. Los endosomas tempranos se ubican cerca de la membrana plasmática y, como en muchos otros compartimentos de clasificación, presentan una estructura tubulovesicular típica. Las porciones tubulares contienen la mayor parte de las proteínas integrales de la membrana que están destinadas al reciclaje, en tanto que las porciones luminales reúnen proteínas secretoras de carga. La luz del endosoma se subdivide en compartimentos o cisternas múltiples por efecto de la invaginación de su membrana y experimenta cambios morfológicos frecuentes. 15 000 X. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine)

Además de los mecanismos de excreción, las proteínas pueden ser transportadas entre el aparato de Golgi y otros orgánulos siguiendo la vía endosómica. Estas vías se utilizan para enviar proteínas específicas de orgánulo, como las proteínas estructurales lisosómicas, a sus destinos apropiados.

La dirección precisa de las vesículas hacia el compartimento celular apropiado está bajo el control inicial de las proteínas de acoplamiento y la especificidad está asegurada por interacciones entre proteínas receptoras para la unión de NSF soluble (SNARE).

Como ya se comentó, las vesículas neoformadas que brotan desde la membrana donante (como la membrana celular o las cisternas de Golgi) pueden fusionarse con muchas membranas dianas posibles dentro de la célula. Poco después de brotar y desprenderse de su cubierta de clatrina, una vesícula debe orientarse hacia el compartimento celular apropiado. Un **mecanismo de dirección** puede compararse con un chofer de taxi en una gran ciudad que lleva con éxito a un pasajero a la dirección correcta. En la célula, la dirección correcta es reconocida por una **Rab-GTPasa** unida a la membrana de la vesícula migrante. La Rab-GTPasa interacciona con las proteínas de anclaje ubicadas en la membrana diana. Esta interacción inicial permite el reconocimiento de la vesícula y recluta la cantidad necesaria de **proteínas de anclaje** para el acoplamiento de la vesicula que llega. El **complejo de acoplamiento** entre la Rab-GTPasa y su receptor inmoviliza la vesicula cerca de la membrana diana (fig. 2-14). Para asegurar la dirección precisa, cada vesícula contiene una proteína de membrana específica de vesícula denominada v-SNARE. La membrana diana también contiene una **proteína de membrana específica**, la **t-SNARE**, que interactúa con la v-SNARE para formar el **complejo cis-SNARE**. Las SNARE son una familia de proteínas transmembrana que originalmente se agruparon según su ubicación en la vesícula (v- SNARE) o en la membrana diana (t- SNARE). Ellas garantizan la especificidad de interacción entre una vesícula particular y su membrana diana y también promueven la fusión de membrana que sigue inmediatamente a la formación de los complejos *cis*– SNARE. Después de la fusión, los complejos SNARE son desmantelados con la ayuda del **complejo proteico NSF/α-SNAP** y se reciclan para su uso en otra ronda de fusión vesicular.

Endosomas

El MET revela la presencia en el citoplasma de compartimentos limitados por membrana relacionados con todas las vías endocíticas descritas anteriormente (fig. 2-15). Estos compartimentos, denominados endosomas tempranos, se restringen a una porción del citoplasma cerca de la membrana celular donde se fusionan las vesículas que se originan de la membrana celular. Desde aquí, muchas vesículas regresan a la membrana plasmática. Sin embargo, gran número de vesículas que se originan en los **endosomas tempranos** viajan a estructuras más profundas en el citoplasma denominadas **endosomas tardíos**. Estos últimos, en general, se convierten en **lisosomas**.

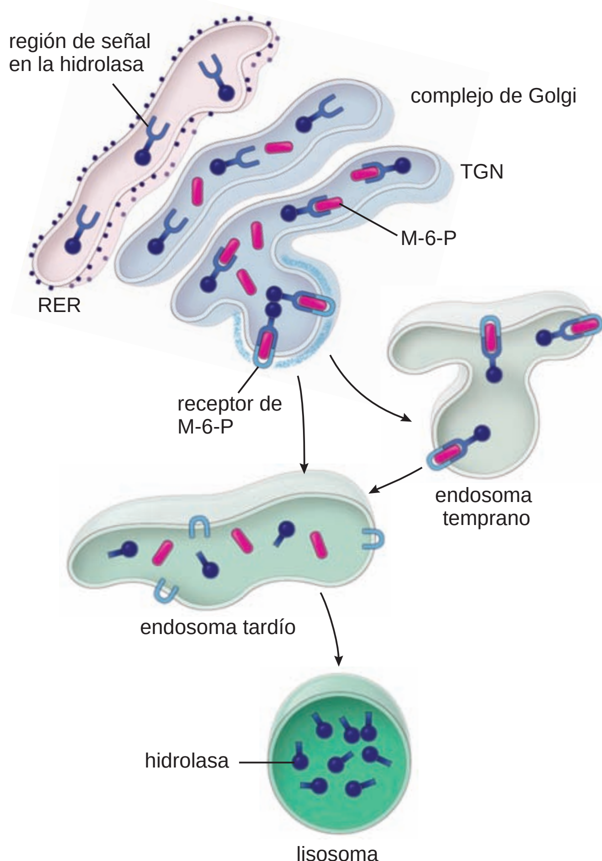


FIGURA 2-16 ▲ Mecanismos para el envío de las enzimas lisosómicas neosintetizadas. Las enzimas lisosómicas (como las hidrolasas) se sintetizan y se glucolizan dentro del retículo endoplásmico rugoso (*RER*). A continuación, las enzimas se pliegan de forma específica para que se genere una región de señal, que facilita la modificación adicional dada por la incorporación de la M-6-P, lo que permite que la enzima funcione como diana para las proteínas específicas que poseen actividad de receptor de M-6-P. Los receptores de M-6-P están presentes en el *TGN* del aparato de Golgi, donde las enzimas lisosómicas se clasifican y se empaquetan en vesículas que más tarde serán transportadas hacia los endosomas tempranos o tardíos.

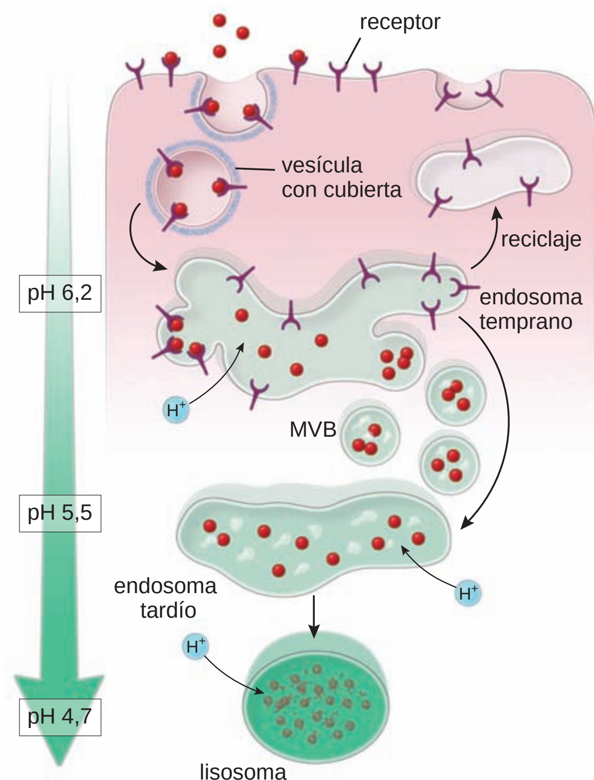


FIGURA 2-17 ▲ Diagrama esquemático de los compartimentos endosómicos de la célula. Este diagrama ilustra el destino de las proteínas (*círculos rojos*) que sufren endocitosis desde la superficie celular para terminar en la destrucción lisosómica. Las proteínas primero se encuentran en las vesículas endocíticas (con cubierta) que se envían a los endosomas tempranos ubicados en la parte periférica del citoplasma. Debido a la capacidad de clasificación de los endosomas tempranos, los receptores suelen reciclarse hacia la membrana plasmática, y las proteínas incorporadas por endocitosis se transportan mediante los cuerpos multivesiculares (*MVB*) a los endosomas tardíos ubicados cerca del aparato de Golgi y del núcleo. Las proteínas transportadas hacia los endosomas tardíos, finalmente se degradarán en lisosomas. Nótese la escala de acidificación (*izquierda*) que ilustra los cambios en el pH desde los endosomas tempranos hasta los lisosomas. La acidificación se logra mediante el transporte activo de protones hacia los compartimentos endosómicos.

Los endosomas pueden considerarse orgánulos citoplasmáticos estables o estructuras transitorias formadas como resultado de endocitosis.

Las observaciones experimentales recientes de mecanismos de endocitosis conducidos *in vitro* e *in vivo* sugieren dos modelos diferentes para explicar el origen y la formación de compartimentos endosómicos en la célula:

- El **modelo de compartimento estable** describe a los endosomas tempranos y tardíos como orgánulos celulares estables conectados mediante el transporte vesicular con el ambiente externo de la célula y con el aparato de Golgi. Las vesículas con cubierta formadas en la membrana plasmática, se fusionan sólo con los endosomas tempranos debido a su expresión de receptores de superficie específicos. El receptor sigue siendo un componente residente de la membrana endosómica temprana.
- En el **modelo madurativo**, los endosomas tempranos se forman de novo a partir de las vesículas endocíticas que se originan en la membrana plasmática. Por consiguiente, la composición de la membrana endosómica temprana cambia en forma progresiva a medida que algunos componentes son reciclados entre la superficie celular y el aparato de Golgi. Este proceso de maduración conduce a la formación de endosomas tardíos los cuales posteriormente se fusionan a los lisosomas. Receptores específicos presentes en los endosomas tempranos (p. ej., para vesículas con cubierta) son eliminados por reciclaje, degradación o inactivación conforme este compartimento madura.

En realidad, ambos modelos se complementan más que se contradicen en la descripción, en la identificación y en el estudio de las vías de las moléculas interiorizadas.

Los endosomas destinados a convertirse en lisosomas reciben a las enzimas lisosómicas neosintetizadas que son dirigidas mediante el receptor manosa-6-fosfato (M-6-P).

Algunos endosomas también se comunican con el sistema de transporte vesicular del RER. Esta vía permite la entrega constante de enzimas lisosómicas neosintetizadas, o **hidrolasas**. Una hidrolasa se sintetiza en el RER como un precursor enzimáticamente inactivo denominado **prohidrolasa**. Esta

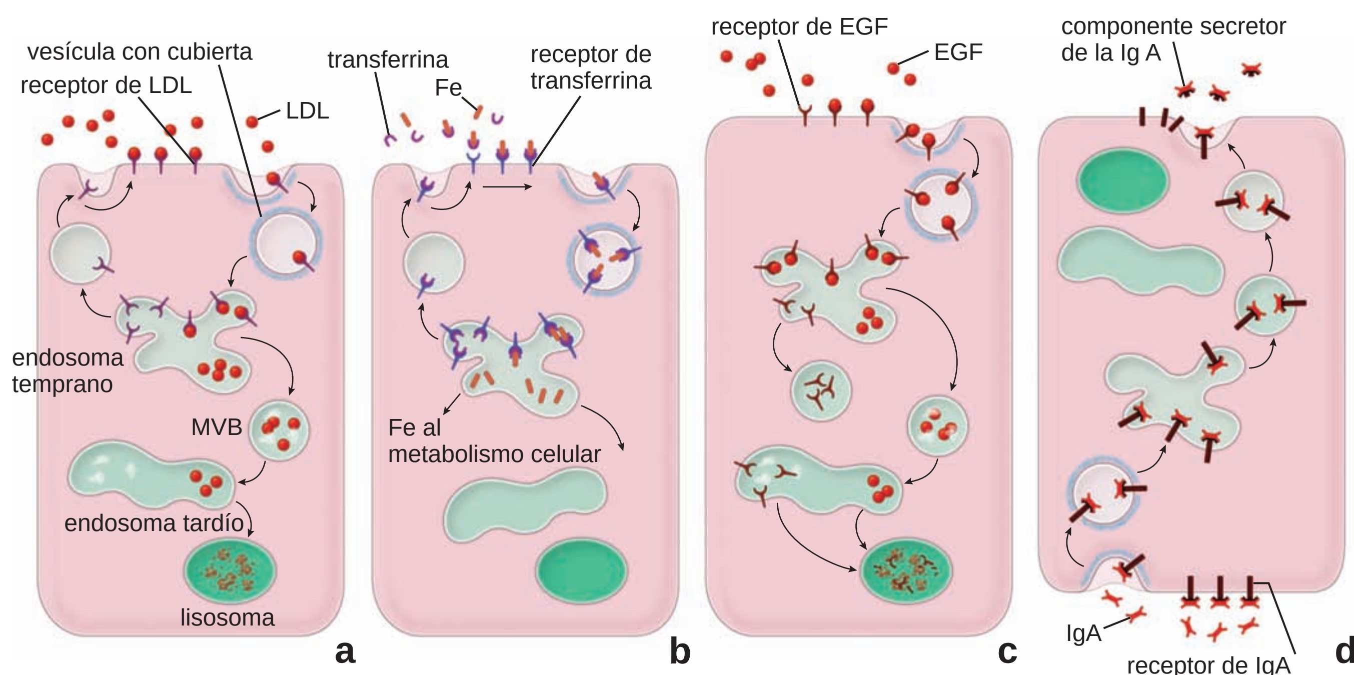


FIGURA 2-18 ▲ Destino del receptor y del ligando en la endocitosis mediada por receptores. a. En este diagrama se muestran cuatro mecanismos principales que determinan el destino de los complejos ligando–receptor incorporados. **a.** El complejo ligando–receptor incorporado se disocia, el receptor se recicla a la superficie celular y el ligando se envía a los endosomas tardíos para, finalmente, degradarse dentro de los lisosomas. Este mecanismo de procesamiento es utilizado por los complejos LDL- receptor, los complejos receptor de insulina-GLUT y una variedad de complejos de hormonas péptidicas-receptor. *LDL,* lipoproteínas de baja densidad; *MVB*, cuerpos multivesiculares. **b.** Tanto el receptor como el ligando incorporados se reciclan. No se produce disociación del complejo ligando- receptor y todo el complejo se recicla hacia la superficie. Un ejemplo de uso de este mecanismo es el complejo hierro- transferrina -receptor de transferrina. Una vez que el hierro *(Fe)* se libera en el endosoma, el complejo transferrina-receptor de transferrina regresa a la superficie celular, donde se libera la transferrina. **c.** El complejo ligando- receptor incorporado se disocia en el endosoma temprano. El ligando libre y el receptor se envían al compartimento endosómico tardío para su degradación adicional. Este mecanismo es utilizado por muchos factores de crecimiento (p. ej. el complejo EGF-receptor). **d.** El complejo ligando- receptor incorporado atraviesa la célula. Al no producirse la disociación, el complejo entero sufre transcitosis para ser liberado en un sitio diferente de la superficie celular. Este mecanismo se utiliza durante la secreción de inmunoglobulinas (IgA secretora) hacia la saliva. El complejo de anticuerpo IgA-receptor se incorpora desde la superficie basal de las células secretoras de la glándula salival y se secreta desde la superficie apical.

proteína fuertemente glucosilada se pliega en forma específica de modo que se forma una **región de señal** y se expone en su superficie. Esta señal de reconocimiento se crea cuando aminoácidos específicos se acercan mucho por el plegamiento tridimensional de la proteína. La región de señal en una proteína destinada a un lisosoma es modificada después por varias enzimas que añaden **manosa-6-fosfato (M-6-P)** a la superficie de la prohidrolasa. La M-6-P actúa como diana para proteínas que poseen el **receptor M-6-P.** Los receptores M-6-P están presentes en los endosomas tempranos y tardíos, los lisosomas y el aparato de Golgi, que están involucrados en la clasificación y la recuperación de las prohidrolasas secretadas cuyo destino es el transporte hacia los endosomas (fig. 2-16). El medio ácido de los endosomas tardíos produce la liberación de las prohidrolasas desde los receptores M-6-P. Después, las prohidrolasas se activan por escisión y por la extracción de los grupos fosfato de los residuos de manosa.

Los endosomas tempranos y tardíos difieren en cuanto a su ubicación en la célula, su morfología y su estado de acidificación y función.

Los endosomas tempranos y tardíos se ubican en diferentes áreas de la célula. **Los endosomas tempranos** pueden encontrarse en el citoplasma más periférico, mientras que los endosomas tardíos suelen posicionarse cerca del aparato de Golgi y del núcleo. Un endosoma temprano tiene una estructura tubulovesicular: su luz se subdivide en cisternas que están separadas

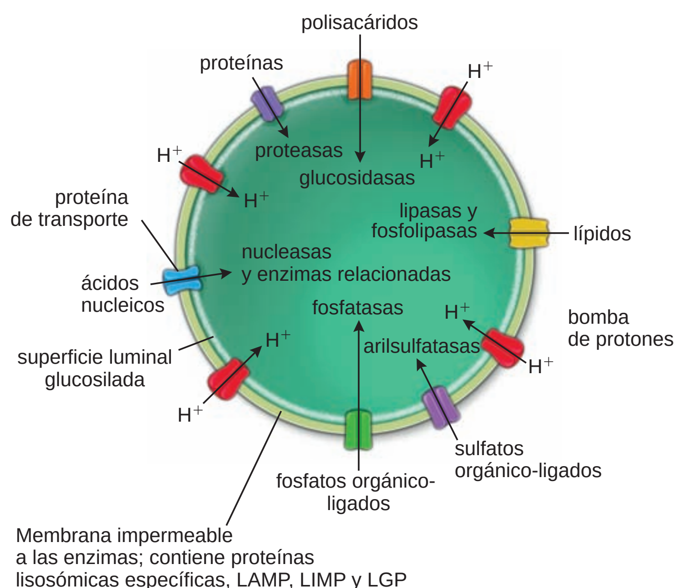


FIGURA 2-19 ▲ Representación esquemática de un lisosoma. El diagrama ilustra algunas enzimas lisosómicas seleccionadas que residen en el interior del lisosoma y sus sustratos respectivos. También se muestran las principales proteínas específicas de la membrana lisosómica, al igual que otras pocas proteínas asociadas con el transporte a través de la membrana.

por la invaginación de su membrana. Posee un medio apenas más ácido (pH 6,2 a 6,5) que el citoplasma celular. En cambio, los **endosomas tardíos** poseen una estructura más compleja y con frecuencia exhiben membranas internas con aspecto de cebolla. Su pH es más ácido, con un promedio de 5,5. Los estudios realizados con el MET revelan vesículas específicas que transportan sustancias entre los endosomas tempranos y tardíos. Estas vesículas, llamadas **cuerpos multivesiculares (MVB)**, son transportadores muy selectivos. Dentro de los endosomas tempranos, las proteínas cuyo destino es el transporte hacia los endosomas tardíos, se clasifican y se separan de las proteínas destinadas al reciclaje y empaquetamiento dentro de los MVB (fig. 2-17). En general, las sustancias transportadas hacia los endosomas tardíos al final se degradan en lisosomas en un proceso "por default" que no necesita ninguna señal adicional. Debido a que los endosomas tardíos maduran hasta convertirse en lisosomas, son llamados **prelisosomas**. En la actualidad, los avances en la videomicroscopia permiten a los investigadores observar el comportamiento complejo de estos orgánulos; los lisosomas tardíos pueden fusionarse entre sí o con los lisosomas maduros.

La función principal de los endosomas tempranos es clasificar y reciclar proteínas interiorizadas por vías endocíticas.

Los **endosomas tempranos** clasifican proteínas que han sido incorporadas mediante procesos endocíticos. La forma y geometría de los túbulos y las vesículas emergentes del endosoma temprano crea un medioambiente en el cual cambios localizados en el pH constituyen la base del **mecanismo de clasificación**. Este mecanismo incluye la disociación de los ligandos de su proteína receptora; por lo tanto, en el pasado, se refería a los endosomas tempranos como *compartimentos de desacople de receptores y ligandos* (CURL). Además, el diámetro estrecho de los túbulos y las vesículas también puede contribuir a la organización de grandes moléculas, impidiendo mecánicamente que ingresen en compartimentos específicos. Después de la clasificación, la mayoría de las proteínas se reciclan con rapidez y el exceso de membrana se devuelve a la membrana plasmática.

El destino del complejo ligando–receptor endocitado depende de la capacidad del endosoma temprano de clasificar y reciclar.

En la célula, se presentan los siguientes mecanismos para procesar complejos ligando-receptor endocitados:

- **El receptor se recicla y el ligando se degrada.** Los receptores superficiales permiten que la célula incorpore sustancias en forma selectiva a través del proceso de endocitosis. Este mecanismo ocurre con más frecuencia en la célula; es importante ya que permite el reciclaje de los receptores de la superficie. La mayoría de los complejos ligando-receptor se disocian en el pH ácido del endosoma temprano. El receptor, muy probablemente una proteína integral de membrana (v. pág. 33), se recicla hacia la superficie por medio de las vesículas que brotan de los extremos de los túbulos de diámetro estrecho del endosoma temprano. Los ligandos suelen quedar secuestrados en la parte vacuolar esferoidal del endosoma que más tarde formará MVB, los que transportarán el ligando hacia los endosomas tardíos para su degradación adicional en el lisosoma (fig. 2-18a).

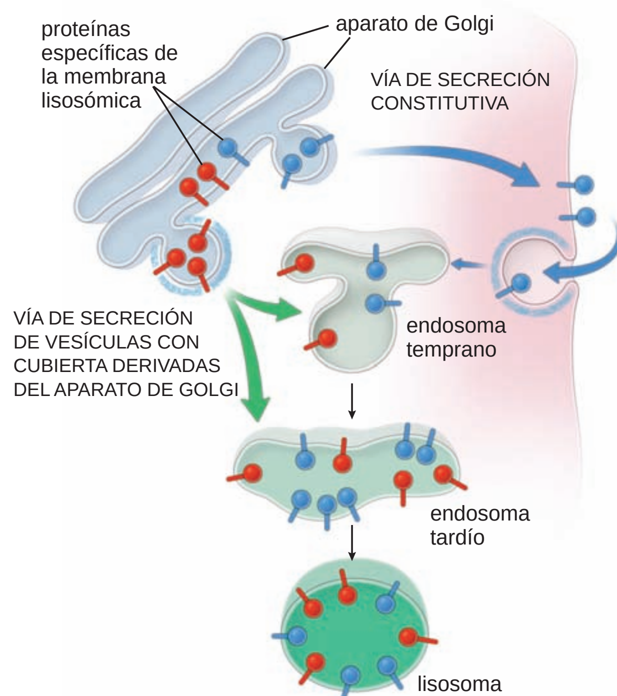


FIGURA 2-20 ▲ Biogénesis del lisosoma. Este diagrama ilustra las vías regulada y constitutiva para el envío de las proteínas específicas de la membrana lisosómica hacia los endosomas temprano y tardío. La membrana lisosómica posee proteínas de membrana específicas muy glucosiladas que la protejen de la digestión mediante las enzimas lisosómicas. Estas proteínas específicas del lisosoma se sintetizan en el retículo endoplásmico rugoso, se transportan hacia el aparato de Golgi y alcanzan su destino final mediante dos vías. Las *flechas azules* indican la vía de secreción constitutiva en la que ciertas proteínas de la membrana lisosómica salen del aparato de Golgi y llegan a la superficie celular. Desde allí sufren endocitosis y, mediante los compartimentos endosómicos temprano y tardío, finalmente alcanzan los lisosomas. Las *flechas verdes* señalan la vía endosómica de secreción de vesículas con cubierta derivadas del aparato de Golgi. En este caso, otras proteínas lisosómicas, después de haber sido clasificadas y empaquetadas, abandonan el aparato de Golgi en vesículas con cubierta de clatrina para fusionarse con los endosomas temprano y tardío.

Este mecanismo es el que se describe para el **complejo de lipoproteína de baja densidad (LDL)–receptor, complejo de receptor de insulina con el transportador de glucosa (GLUT)**, y para una gran variedad de **hormonas peptídicas** y sus receptores.

- **Tanto el receptor como el ligando se reciclan.** La disociación del complejo ligando – receptor no siempre acompaña el reciclaje del receptor. Por ejemplo, el pH bajo del endosoma disocia el hierro de la proteína transportadora de hierro **transferrina**, pero la transferrina permanece asociada con su receptor. No obstante, una vez que el complejo transferrina-receptor regresa a la superficie celular, la transferrina es liberada. Con un pH extracelular neutro, la transferrina debe unirse nuevamente al hierro para ser reconocida por su receptor y poder fijarse a él. Un mecanismo similar se reconoce para las **moléculas I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**, las que se reciclan hacia la superficie celular con una proteína antigénica foránea unida a ellas (fig. 2-18b).
- **Tanto el receptor como el ligando se degradan.** Este mecanismo se ha identificado para el **factor de crecimiento epidérmico (EGF)** y su receptor. Como muchas otras pro-

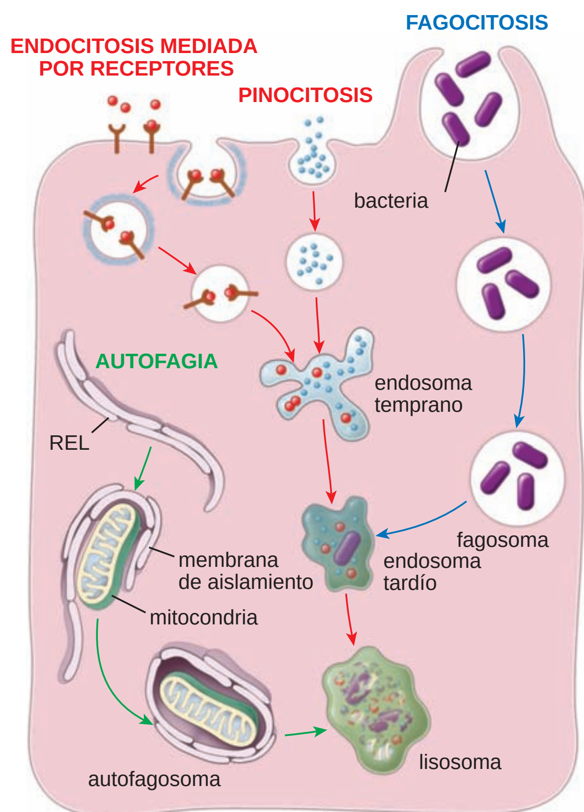


FIGURA 2-21 ▲ Mecanismos de entrega de material para la digestión en los lisosomas. La mayor parte de las partículas extracelulares pequeñas se incorporan tanto por endocitosis mediada por receptores como por pinocitosis. Estas dos vías endocíticas se señalan con *flechas rojas*. Las partículas extracelulares más grandes, como las bacterias y los detritos celulares, son entregadas para la digestión celular mediante el mecanismo de la fagocitosis *(flechas azules)*. La célula también utiliza lisosomas para digerir sus propios orgánulos y otras proteínas intracelulares mediante el mecanismo de la autofagia *(flechas verdes)*. Las partículas intracelulares son aisladas de la matriz citoplasmática por la membrana de aislamiento del REL, transportadas hacia los lisosomas y ulteriormente degradadas.

teínas, el EGF se fija a su receptor en la superficie celular. El complejo se endocita y se transporta hacia los endosomas tempranos. Aquí, el EGF se disocia de su receptor y ambos se clasifican, se envasan en MVB separados y se transfieren hacia el endosoma tardío. Desde allí, tanto el ligando como el receptor se transfieren hacia los lisosomas en donde se degradan (fig. 2-18c).

- **Tanto el receptor como el ligando se transportan a través de la célula.** Este mecanismo se utiliza para la secreción de **imunoglobulinas (IgA secretora)** en la saliva y en la leche humana. Durante este proceso, que por lo común se denomina **transcitosis**, las sustancias pueden alterarse a medida que son transportadas a lo largo de la célula epitelial (fig. 2-18d). El transporte de la IgG materna a lo largo de la barrera placentaria en el feto también sigue un mecanismo similar.

Lisosomas

Los lisosomas son orgánulos digestivos descubiertos sólo después de haber usado procedimientos histoquímicos para detectar enzimas lisosómicas.

Los lisosomas son orgánulos ricos en **enzimas hidrolíticas**, como proteasas, nucleasas, glucosidasas, lipasas y fosfolipasas. Un lisosoma representa un **compartimento digestivo principal** en la célula que degrada macromoléculas derivadas de los mecanismos endocíticos, así como de la célula misma en un proceso conocido como autofagia (eliminación de componentes citoplasmáticos, en particular orgánulos limitados por membrana, mediante su digestión dentro de los lisosomas). Para mayor información sobre la autofagia, véase la página 47.

La primera teoría la biogénesis lisosómica, formulada hace casi medio siglo, postulaba que los lisosomas se originaban como orgánulos completos y funcionales por brotación desde el aparato de Golgi. Estos lisosomas recién formados se denominaron lisosomas primarios en contraste con los lisosomas secundarios, que ya se habían fusionado con endosomas. Sin embargo, la teoría de los **lisosomas primarios y secundarios** ha demostrado que tiene poca validez dado que los datos de nuevas investigaciones permiten una mayor comprensión de los detalles de los mecanismos de secreción proteica y del destino de las vesículas endocíticas. En la actualidad, es de

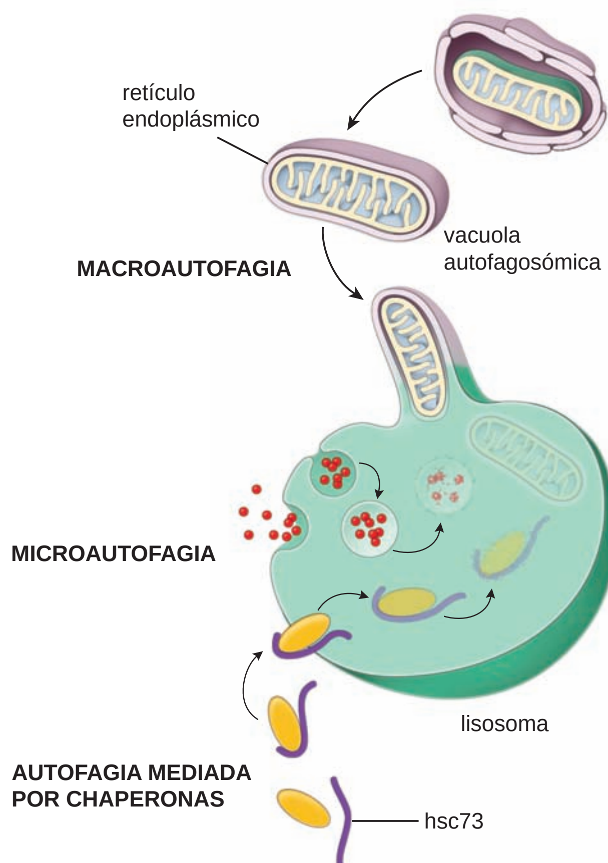


FIGURA 2-22 ▲ Tres mecanismos autofágicos para la degradación de los componentes citoplasmáticos. En la *macroautofagia*, una porción del citoplasma o un orgánulo completo se rodea de una membrana intracelular del retículo endoplásmico para formar una vacuo-la autofagosómica de doble membrana. Después de la fusión con un lisosoma, la membrana interna y el contenido de la vacuola se degradan. En la *microautofagia*, las proteínas citoplasmáticas se incorporan a los lisosomas por invaginación de la membrana lisosómica. La *autofagia* mediada por chaperonas es el proceso más selectivo para la degradación de proteínas citoplasmáticas específicas. Este mecanismo necesita la colaboración de proteínas denominadas chaperonas. La chaperona hsc73, se une a la proteína y contribuye a transportarla hacia la luz lisosómica, donde finalmente se degrada.

CUADRO 2-1 Correlación clínica: enfermedades por almacenamiento lisosómico

Se han identificado muchos trastornos genéticos en personas con mutaciones en un gen codificador de proteínas lisosómicas. Estas enfermedades se denominan **enfermedades por almacenamiento lisosómico (LSD)** y se caracterizan por lisosomas disfuncionales. En la mayoría de los casos, la proteína defectuosa es una enzima hidrolítica o su cofactor; con menos frecuencia, el defecto se halla en las proteínas de la membrana lisosómica o en proteínas que intervienen en la clasificación, envío y transporte de las proteínas lisosómicas. El resultado es una acumulación en las células de los productos específicos que las enzimas lisosómicas normalmente utilizan como sustratos en sus reacciones. Estos productos no digeridos acumulados interrumpen el normal funcionamiento de la célula y la llevan a la muerte.

En la actualidad, se conocen 49 de estos trastornos y la incidencia colectiva es de alrededor de 1 en 7 000 nacidos vivos. La expectativa de vida en todo el grupo de personas con estos trastornos es de 15 años. La primera LSD fue descrita en 1 881 por el oftalmólogo británico Warren Tay, quien reportó síntomas de anomalías retinianas en un infante de 12 meses de edad con graves síntomas neuromusculares. En 1 896, el neurólogo americano Bernard Sachs describió un paciente con síntomas oculares similares a los encontrados por Tay. Esta enfermedad es conocida como **enfermedad de Tay-Sachs**. Es causada por la ausencia de una enzima, la galactosidasa lisosómica (β- hexosaminidasa) que cataliza un paso en la degradación lisosómica de los gangliósidos en las neuronas. La acumulación resultante de gangliósido GM2, que se encuentra dentro de estructuras laminillares concéntricas en cuerpos residuales de las neuronas, interfiere con la función celular normal.

Los niños nacidos con LSD suelen parecer normales al nacer; pero pronto muestran signos clínicos de la enfermedad. Con frecuencia experimentan un crecimiento más lento, muestran cambios en los rasgos faciales y desarrollan deformaciones óseas y articulares que conducen a restricciones importantes del movimiento de los miembros. Pueden perder habilidades adquiridas como el habla y la capacidad de aprender. También pueden aparecer problemas de comportamiento, así como discapacidad intelectual grave. Son propensos a sufrir frecuentes infecciones pulmonares y cardiopatías. Algunos niños presentan órganos internos agrandados, como el hígado y el bazo (hepatoesplenomegalia). Las LSD más frecuentes en los niños son la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Hurler (MPS I), el síndrome de Hunter (MPS II) y la enfermedad de Pompe.

Hasta no hace mucho tiempo, las LSD eran consideradas trastornos neurodegenerativos sin ninguna posibilidad de tratamiento. En las dos últimas décadas, se ha logrado un éxito limitado en el tratamiento de los síntomas de las LSD. Se ha dedicado un esfuerzo considerable a la investigación genética y a la búsqueda de métodos para reemplazar las enzimas faltantes que causan diversas formas de LSD. **El tratamiento de reemplazo enzimático**, que necesita la incorporación en la célula de una enzima recombinante elaborada artificialmente, se halla disponible para algunas LSD, como la cistinosis y la enfermedad de Gaucher. Las enzimas también se han administrado mediante el trasplante de médula ósea que contenga los genes normales de una persona no afectada. El éxito del tratamiento de reemplazo suele estar limitado por la biodistribución insuficiente de enzimas recombinantes y por el costo elevado. Entre las estrategias de aparición reciente para el tratamiento de LSD puede mencionarse el **tratamiento farmacológico con chaperonas** en el que se entregan moléculas chaperona a las células afectadas. En algunos casos, las chaperonas sintéticas pueden contribuir al plegamiento de las enzimas mutadas para mejorar la estabilidad y acelerar su entrega al lisosoma. En el futuro, la combinación de diferentes tratamientos, como el reemplazo enzimático, las chaperonas farmacológicas, y el **tratamiento de transferencia de genes**, con el desarrollo de pruebas diagnósticas para los neonatos, permitirá la detección temprana y mejorará la evolución clínica de los pacientes con alguna de estas enfermedades.

Reseña de las enfermedades por almacenamiento lisosómico más frecuentes

Enfermedad	Insuficiencia proteica	Producto acumulado (o proceso defectuoso)
Trastornos por degradación de los esfingolipidos		
Enfermedad de Gaucher	Glucocerebrosidasa	Glucosilceramida
Enfermedad de Tay-Sachs	β-Hexosaminidasa, subunidad α	Gangliósido GM_2
Enfermedad de Sandhoff	β-Hexosaminidasa, subunidad β	Gangliósido GM_2, oligosacáridos
Enfermedad de Krabbe	Galactosilceramidasa	Gal-ceramida, gal-esfingosina
Enfermedad de Niemann-Pick A, B	Esfingomielinasa	Esfingomielina
Trastornos por degradación de las glucoproteínas		
Aspartilglucosaminuria	Aspartilglicosaminidasa	Oligosacáridos N-ligados
α-Manosidosis	α-Manosidasa	α-Manósidos
Trastornos por degradación de los glucosaminoglicanos		
Síndrome de Hurler (mucopolisacaridosis I, MPS I)	α-L-iduronidasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato
Síndrome de Hunter (MPS II)	L-iduronato sulfatasa	Dermatán sulfato, heparán sulfato

(continúa en la pág. 45)

Síndrome de Maroteaux-Lamy (MPS IV)	GalNAc 4-sulfatasa/arilsulfatasa B	Dermatán sulfato
Otros trastornos por insuficiencia monoenzimática		
Enfermedad de Pompe (glucogenosis II)	α-1,4-Glucosidasa	Glucógeno
Enfermedad de Wolman (xantomatosis familiar)	Lipasa ácida	Ésteres de colesterol, triacilglicéroles
Enfermedad de Canavan (deficiencia por aspartoacilasa)	Aspartoacilasa	Ácido N-acetilaspártico
Trastornos de la biogénesis lisosómica		
Enfermedad de las células de inclusión (célula I), mucolipidosis II	GlcNAc-1-fosfotransferasa (GlcNAcP-Tasa); conduce al envío defectuoso de las enzimas lisosómicas hidrolíticas más solubles	Las hidrolasas lisosómicas no están presentes en los lisosomas
Trastornos de la membrana lisosómica		
Enfermedad de Danon	LAMP2	Presencia de vacuolas autofágicas
Cistinosis	Cistinosina (transportador de cistina)	Cistina

mayor aceptación que los lisosomas se forman en una serie compleja de mecanismos que convergen en los endosomas tardíos, transformándolos en lisosomas. Estos mecanismos son responsables de la entrega dirigida de las enzimas lisosómicas neosintetizadas y de las proteínas estructuradas de la membrana lisosómica a los endosomas tardíos. Como se estableció antes, las enzimas lisosómicas se sintetizan en el RER y se clasifican en el aparato de Golgi en base a su capacidad de unión a los receptores M-6-P (v. pág. 40).

Los lisosomas tienen una sola membrana que es resistente a la digestión hidrolítica que ocurre en su luz.

Los lisosomas contienen una colección de enzimas hidrolíticas y son rodeadas por una sola membrana que resiste la hidrólisis mediante sus propias enzimas (fig. 2-19). La **membrana lisosómica** tiene una estructura fosfolipídica inusual que contiene colesterol y un lípido exclusivo denominado ácido lisobifosfatídico. La mayor parte de las **proteínas estructurales de la membrana lisosómica se clasifican en proteínas de membrana asociadas con lisosomas (LAMP)**, glucoproteínas de membrana lisosómica (LGP) y proteínas integrales de membrana lisosómica (LIMP). Las LAMP, LGP y LIMP representan más del 50 % del total de las proteínas de la membrana lisosómica y están muy glucosiladas en la superficie luminal. Moléculas de sacáridos cubren casi la totalidad de la superficie luminal de estas proteínas, protegiéndolas de la digestin por las enzimas hidrolíticas. Los ácidos lisobifosfatídicos dentro de la membrana lisosómica podrían desempeñar un papel importante en la restricción de la actividad de las enzimas hidrolíticas dirigida contra la membrana. La misma familia de proteínas de membrana también se detecta en los endosomas tardíos. Además, los lisosomas y los endosomas tardíos contienen **bombas de protones (H^+)** que transportan iones H^+ a la luz lisosómica, manteniendo un pH bajo (~ 4,7). La membrana lisosómica también contiene **proteínas transportadoras** que transportan productos finales de la digestión (aminoácidos, sacáridos, nucleótidos) hacia el citoplasma, donde se utilizan en los procesos sintéticos de la célula o sufren exocitosis.

Ciertos fármacos pueden afectar la función lisosómica. Por ejemplo, la **cloroquina**, un compuesto usado en el tra-

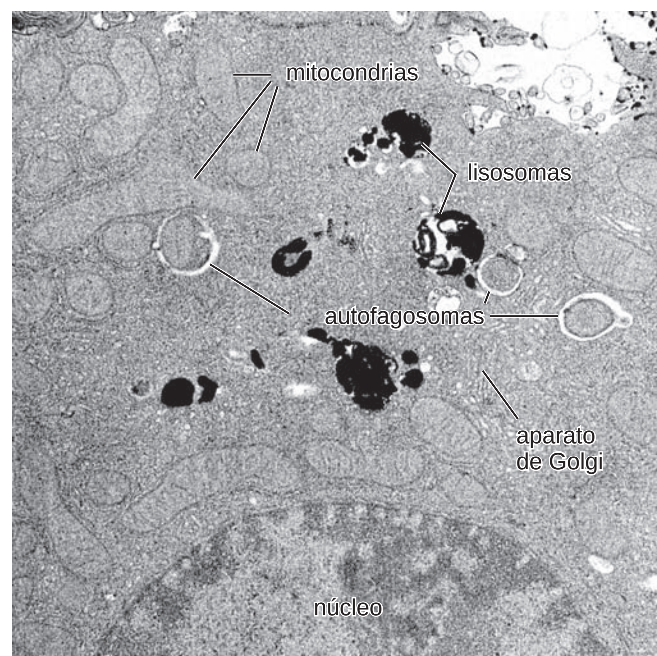


FIGURA 2-23 ▲ **Fotomicrografía electrónica de autofagosomas en un hepatocito.** En esta fotomicrografía electrónica se observan varios autofagosomas que contienen mitocondrias en proceso de degeneración. Nótense los lisosomas circundantes que se han teñido con fosfatasa ácida. 12 600 X. (Gentileza del Dr. William A. Dunn, Jr.)

tamiento y la prevención de la malaria, es un **agente lisosomotrópico** que se acumula en los lisosomas. Eleva el pH del contenido lisosómico, inactivando de este modo muchas enzimas lisosómicas. La acción de la cloroquina sobre los lisosomas es la causa de su actividad antipalúdica; el fármaco se concentra en la vacuola digestiva ácida del **parásito de la malaria** (*plasmodium falciparum*) e interfiere con los procesos digestivos, matando finalmente al parásito.

Las proteínas lisosómicas de la membrana se sintetizan en el RER y poseen una señal específica que las orienta hacia el lisosoma.

Como ya se mencionó, el transporte intracelular que conduce a la entrega de muchas enzimas lisosómicas solubles a los endosomas tardíos y a los lisosomas, involucra a la señal M-6-P y a su receptor. Todas las proteínas de la membrana destinadas a los lisosomas (y a los endosomas tardíos) se sintetizan en el RER y se transportan hacia el aparato de Golgi para su clasificación. Sin embargo, no contienen las señales M-6-P y deben ser enviadas hacia los lisosomas por un mecanismo diferente. La señal de envío para las proteínas integrales de membrana consiste en un dominio citoplasmático C-terminal corto, que es reconocido por complejos proteicos de adaptina y envasado en vesículas con cubierta de clatrina. Estas proteínas alcanzan su destino mediante uno de estos dos mecanismos:

- En **el mecanismo de secreción constitutiva**, las LIMP abandonan el aparato de Golgi en vesículas revestidas y son enviadas hacia la superficie celular. Desde allí, son incorporadas por endocitosis y, a través de los compartimentos endosómicos tempranos y tardíos, finalmente alcanzan los lisosomas (fig. 2-20).
- En el **mecanismo de secreción de vesículas con cubierta derivadas del Golgi**, las LIMP, después de su clasificación y envasado, salen del aparato de Golgi en vesículas con cubierta de clatrina (v. fig. 2-20). Estas vesículas de transporte viajan y se fusionan con endosomas tardíos como resultado de la interacción entre los componentes v-SNARE específicos del endosoma y las proteínas de acoplamiento t-SNARE (v. pág. 39).

Tres mecanismos diferentes entregan material para la digestión intracelular en los lisosomas.

Según su naturaleza, el material para la digestión dentro de los lisosomas llega por diferentes mecanismos (fig. 2-21). En el proceso de digestión, la mayor parte del material digerido proviene de procesos endocíticos; sin embargo, la célula también usa lisosomas para digerir sus propias partes obsoletas, orgánulos no funcionales y moléculas innecesarias. Existen tres mecanismos para la digestión:

- Las **partículas extracelulares grandes**, como bacterias, detritos celulares y otros materiales extraños son engullidos en el proceso de fagocitosis. Un **fagosoma**, formado a medida que el material se incorpora dentro del citoplasma, posteriormente recibe enzimas hidrolíticas para convertirse en un endosoma tardío, el que madura hasta convertirse en un lisosoma.
- Las **partículas extracelulares pequeñas**, como proteínas extracelulares, proteínas de la membrana plasmática y complejos ligando–receptor se incorporan por **pinocitosis** y **endocitosis mediada por receptores**. Estas partículas siguen la via endocítica a través de los compartimentos endosómicos temprano y tardío y, finalmente, se degradan en lisosomas.
- Las **partículas intracelulares**, como orgánulos enteros, proteínas citoplasmáticas y otros componentes celulares son aislados de la matriz citoplasmática por las membranas del retículo **endoplásmico**, transportadas hacia los lisosomas y degradadas. Este proceso se denomina **autofagia** (v. pág. 47).

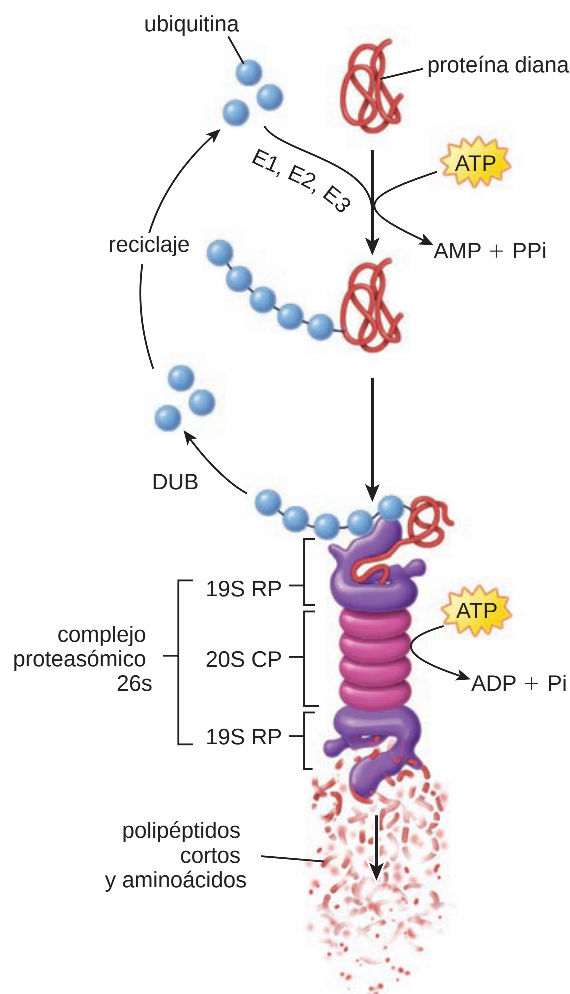


FIGURA 2-24 ▲ Degradación mediada por el proteasoma. Este mecanismo de degradación involucra marcar proteínas destinadas a la destrucción con una cadena de poliubiquitina y su consecuente degradación en el complejo proteasómico con la liberación de moléculas de ubiquitina reutilizables. La ubiquitina se activa en presencia de ATP mediante un complejo de tres enzimas activadoras de ubiquitina (E1, E2 y E3) para formar una única cadena de poliubiquitina que sirve como señal de degradación para el complejo del proteasoma 26S. La partícula reguladora (19S RP) que forma la tapa de la principal cámara de destrucción proteica (partícula central 20S) reconoce los rótulos de poliubiquitina, despliega la proteína e inserta y regula su entrada a la cámara de destrucción. En el lado opuesto de la cámara, la partícula reguladora libera polipéptidos cortos y aminoácidos una vez que se completa la degradación de la proteína. Moléculas de ubiquitina son liberadas por enzimas desubiquitinizantes (DUB) y se reciclan.

Además, algunas células (p. ej., osteoclastos que participan en la resorción ósea y neutrófilos que intervienen en la inflamación aguda) pueden liberar enzimas lisosómicas

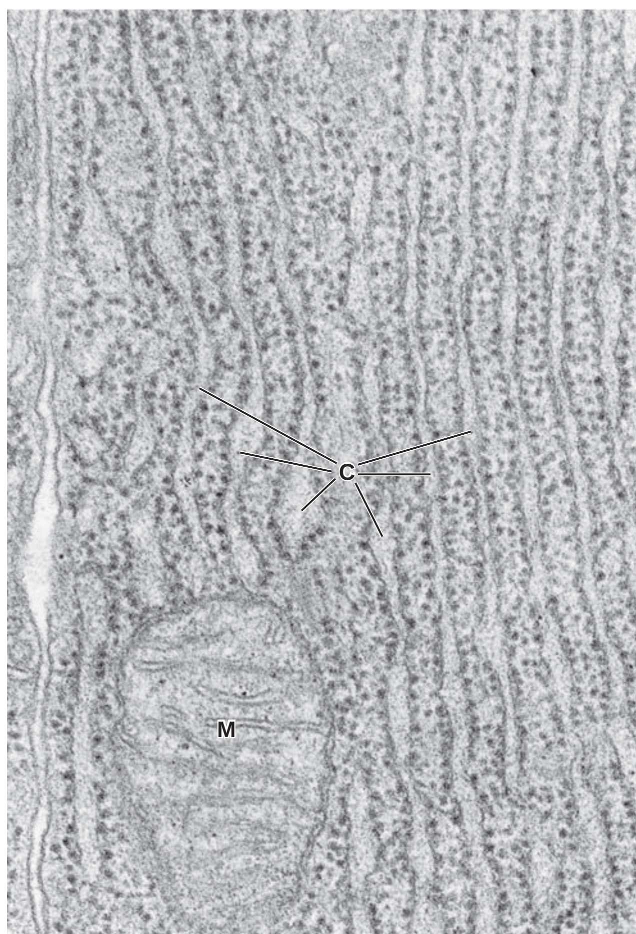


FIGURA 2-25 ▲ **Fotomicrografía electrónica del retículo endoplásmico rugoso (RER).** Esta imagen del RER en una célula principal del estómago muestra las cisternas membranosas (*C*) dispuestas muy juntas en formaciones paralelas. En la superficie citoplasmática de la membrana se ven polirribosomas que rodean las cisternas. La imagen de una membrana repleta de ribosomas es el origen del término *retículo* endoplásmico *rugoso*. En el citoplasma hay unos pocos ribosomas libres. M, mitocondria. 50 000 X.

directamente hacia el espacio extracelular para digerir los componentes de la matriz extracelular.

Los lisosomas en algunas células son reconocibles bajo el microscopio óptico debido a su cantidad, tamaño o contenidos.

Los abundantes gránulos azurófilos de los **neutrófilos** (leucocitos) son lisosomas y se reconocen en aglomeraciones por su tinción específica. En los **macrófagos**, con frecuencia se identifican lisosomas que contienen bacterias fagocitadas y fragmentos de células dañadas La degradación hidrolítica de los contenidos de los lisosomas a menudo produce una vacuola llena de detritos llamada **cuerpo residual,** que puede perdurar durante toda la vida de la célula. Por ejemplo, en las neuronas, los cuerpos residuales se denominan **pigmento de desgaste** o gránulos de **lipofuscina**. Los cuerpos residuales son una característica normal del envejecimiento celular. La ausencia de ciertas enzimas lisosómicas puede causar la acumulación patológica de sustrato no digerido en los cuerpos residuales. Esto puede conducir a trastornos graves que en forma colectiva se denominan **enfermedades por depósito lisosomal** (v. cuadro 2-1).

Autofagia

La **autofagia** es el principal mecanismo celular por el cual varias proteínas citoplasmáticas, orgánulos y otras estructuras celulares son degradadas en el compartimento lisosómico (fig. 2-22). Este importante proceso mantiene un equilibrio bien controlado entre las funciones celulares anabólicas y catabólicas y permite que la célula elimine los orgánulos innecesarios o no deseados. Los componentes digeridos de los orgánulos se reciclan y se reutilizan para el crecimiento y el desarrollo normal de la célula.

Las proteínas citoplasmáticas y los orgánulos son sustratos para la degradación lisosómica en el proceso de autofagia.

La autofagia desempeña un papel esencial durante el ayuno, la diferenciación, la muerte y el envejecimiento de las células. En los últimos años, mediante la aplicación de pruebas de detección genéticas originalmente desarrolladas para las levaduras, los investigadores descubrieron varios **genes relacionados con la autofagia (genes Atg)** en el genoma celular

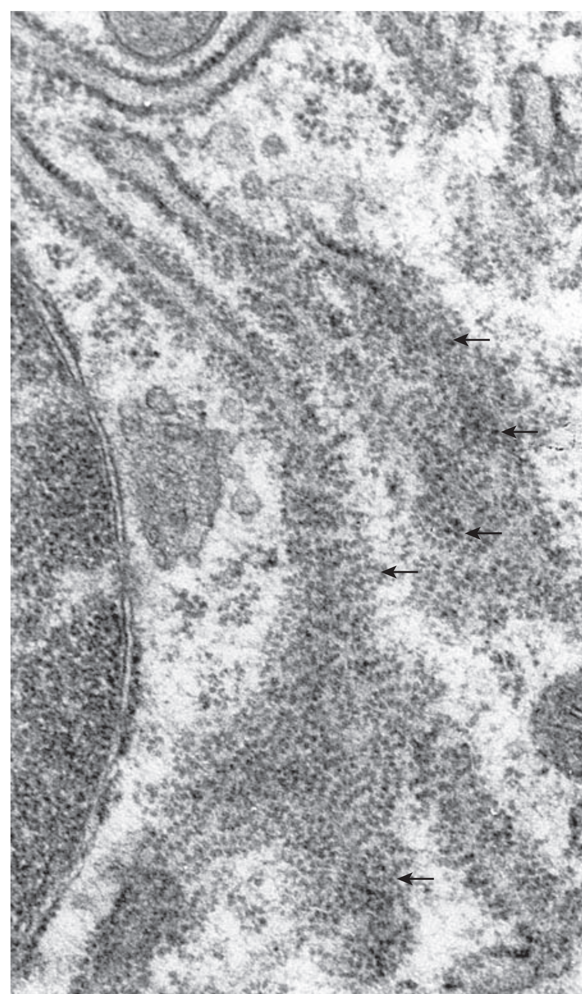


FIGURA 2-26 ▲ **Fotomicrografía electrónica del RER y de los complejos de polirribosomas.** En esta imagen se observa un sector pequeño del RER seccionado en dos planos y contiguo al núcleo. El retículo está curvado dentro del corte. Por lo tanto, en los ángulos *superiores derecho e izquierdo*, las membranas del retículo han sido seccionadas en un ángulo recto a su superficie. En el centro, el retículo ha girado y se muestra como en una vista aérea (desde arriba de la membrana). Los grandes conjuntos citoplasmáticos organizados en espiral (*flechas*) son cadenas de ribosomas que forman polirribosomas que participan activamente en la traducción de la molécula de ARNm. 38 000 X.

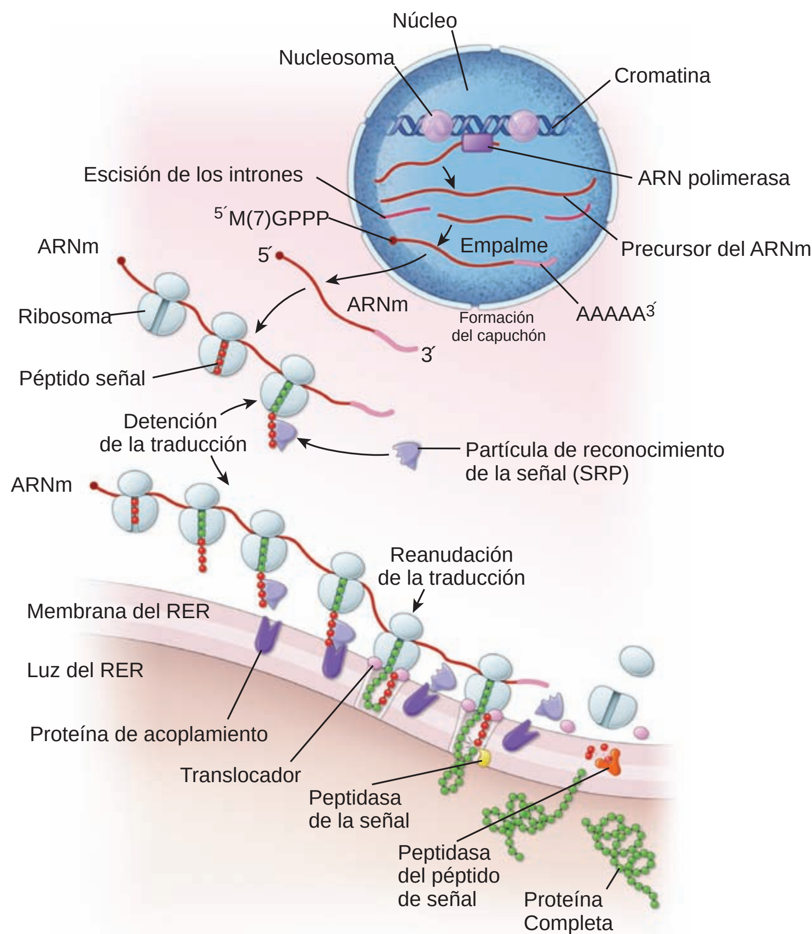


FIGURA 2-27 ▲ Reseña de los acontecimientos durante la síntesis proteica. La síntesis proteica comienza dentro del núcleo con la transcripción, durante la cual, el código genético para una proteína se transcribe desde el ADN a los precursores de ARNm. Después de las modificaciones postranscripcionales de la molécula de pre – ARNm (que comprende el corte de ARN, la escisión de intrones, el empalme de los exones y la formación de un capuchón por la adición de colas de poliadenosina en el extremo 3´ y la formación de un capuchón de metilguanosina en el extremo 5´), la molécula de ARNm resultante abandona el núcleo e ingresa en el citoplasma. Allí, el complejo ribosómico lee la secuencia de ARNm durante el proceso de traducción para formar una cadena polipeptídica. El primer grupo de 15 a 60 aminoácidos en el extremo amino del polipéptido recién sintetizado, forma una secuencia señal (péptido señal) que dirige a la proteína a su destino (p. ej., a la luz del RER). El péptido señal interacciona con una partícula de reconocimiento de la señal (SRP), que detiene el crecimiento adicional de la cadena polipeptídica hasta su reubicación sobre la membrana del RER. La unión de la SRP a una proteína de acoplamiento en la superficie citoplasmática del RER alinea el ribosoma con la proteína translocadora. La unión del ribosoma con el translocador provoca la disociación del complejo SRP- proteína de acoplamiento, el cual se aleja del ribosoma, y se reanuda la síntesis proteica. La proteína translocadora guía la cadena polipeptídica hacia la luz de la cisterna del RER. La secuencia señal se escinde del polipéptido por la peptidasa de señal y posteriormente es digerida por las peptidasas del péptido señal. Al completarse la síntesis proteica, el ribosoma se separa de la proteína translocadora.

de los mamiferos. La presencia de sustancias nutritivas y de factores de crecimiento adecuados estimula la actividad enzimática de una serina/treonina cinasa conocida como **diana de rapamicina de mamífero** (**mTOR** = *mammalian target of rapamycin*). La actividad elevada de la mTOR ejerce un efecto inhibidor sobre la autofagia. Lo opuesto ocurre en la privación de sustancias nutritivas, hipoxia y alta temperatura, donde la falta de actividad de la mTOR provoca la activación de los genes Atg. Esto genera la formación de un **complejo regulador de la autofagia por la proteína cinasa Atg1** que inicia el proceso de autofagia.

En general, la autofagia puede dividirse en tres mecanismos bien caracterizados:

- La **macroautofagia**, o simplemente autofagia, es un proceso no específico en el cual una porción del citoplasma o un orgánulo completo en primer lugar es rodeado por una membrana intracelular doble o multilaminar del retículo endoplásmico, denominada **membrana de aislamiento**, para formar una vacuola denominada **autofagosoma**. A este proceso contribuyen proteínas codificadas por varios genes Atg. Al principio, el complejo que contiene **proteínas Atg12–Atg5–Atg16L** se fija a una parte del retículo endoplásmico y localiza la membrana de aislamiento. A continuación, la Atg8 es reclutada y se fija a la membrana. En conjunto, modifican la forma de la membrana de aislamiento, la que se curva para rodear y sellar un orgánulo destinado a la digestión dentro de la luz del autofagosoma. Una vez que el autofagosoma se completa, el complejo Atg12–Atg5–Atg16L y la Atg8 se disocian de esta estructura. Después de la entrega dirigida de enzimas lisosómicas, el autofagosoma madura para convertirse en un lisosoma. La membrana de aislamiento se desintegra dentro del compartimento hidrolítico de un lisosoma. La macroautofagia ocurre en el hígado durante las primeras etapas de la inanición (fig. 2-23).
- La **microautofagia** también es un proceso no específico en el cual las proteínas citoplasmáticas son degradadas en un proceso lento y contínuo en condiciones fisiológicas normales. En la microautofagia, las proteínas citoplasmáticas solubles pequeñas se incorporan dentro de los lisosomas por invaginación de la membrana lisosómica.
- La **autofagia mediada por chaperonas** es el único proceso selectivo de degradación proteica y requiere la colaboración de chaperonas citosólicas específicas como la **proteína chaperona de choque térmico** denominada **hsc73**. Este proceso se activa durante la privación de sustancias nutritivas y necesita la presencia de señales de localización en las proteínas que se han de degradar y de un receptor específico en la membrana lisosómica. El transporte directo mediado por chaperonas se asemeja al proceso de importación de proteína hacia otros varios orgánulos celulares: la hsc73 se fija a la proteína y contribuye a su transporte a través de la membrana lisosómica hacia la luz, donde finalmente se degrada. La autofagia mediada por chaperonas es responsable de la degradación de apro-

ximadamente el 30 % de las proteínas citoplasmáticas en órganos como el hígado y el riñón.

Degradación mediada por proteasomas

Además del mecanismo lisosómico de degradación proteica, las células tienen la capacidad de destruir proteínas sin la participación de los lisosomas. Tal proceso ocurre dentro de grandes complejos proteicos citoplasmáticos o nucleares denominados **proteasomas**. Éstos son complejos de proteasa dependientes de ATP que destruyen proteínas que han sido marcadas específicamente para este proceso. Las células utilizan la **degradación mediada por proteasoma** para destruir proteínas anómalas que están mal plegadas o desnaturalizadas o que contienen aminoácidos anómalos. Este mecanismo también degrada proteínas reguladoras normales de vida corta que necesitan ser inactivadas y degradadas con rapidez, como las ciclinas mitóticas que regulan la progresión del ciclo celular, los factores transcripcionales, los supresores o promotores de tumores.

Las proteínas destinadas a la degradación mediada por proteasoma necesitan ser reconocidas y marcadas específicamente por la cadena de poliubicuitina.

La degradación de una proteína en el mecanismo mediado por proteasoma comprende dos pasos sucesivos:

- **Poliubicuitinización**, en la cual las proteínas destinadas a la destrucción se marcan repetidas veces por medio de uniones covalentes de una proteína pequeña (8,5 kDa) denominada **ubicuitina**. La reacción de rotulado es catalizada por tres ligasas de **ubicuitina** denominadas **enzimas activadoras de ubicuitinaE1, E2 y E3**. En una cascada de reacciones enzimáticas, la proteína diana primero se marca con una sola molecula de **ubicuitina**. Esto crea una señal para la unión consecutiva de otras moléculas de **ubicuitina**, dando como resultado una cadena lineal de conjugados de **ubicuitina**. Una proteína destinada a la destrucción dentro del proteasoma debe marcarse con al menos cuatro moléculas de **ubicuitina** en la forma de una **cadena de poliubicuitina** que sirve como una señal de degradación para el complejo de proteasomas.
- **Degradación de la proteína marcada por el complejo proteasómico 26S**. Cada proteasoma consiste en un cilindro hueco, moldeado como un barril, que contiene una **partícula central 20S (CP)** que facilita la actividad

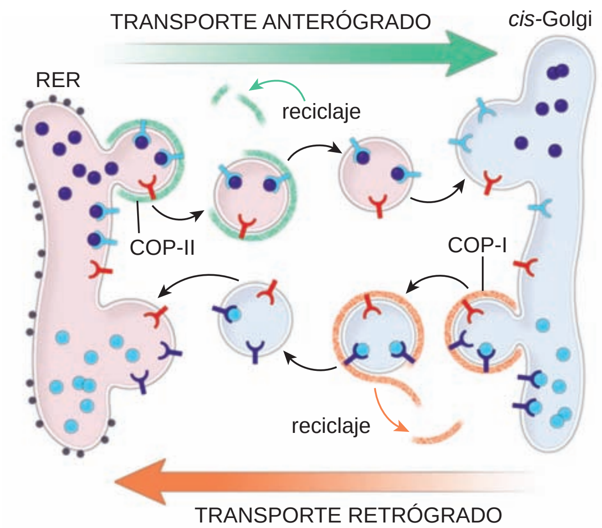
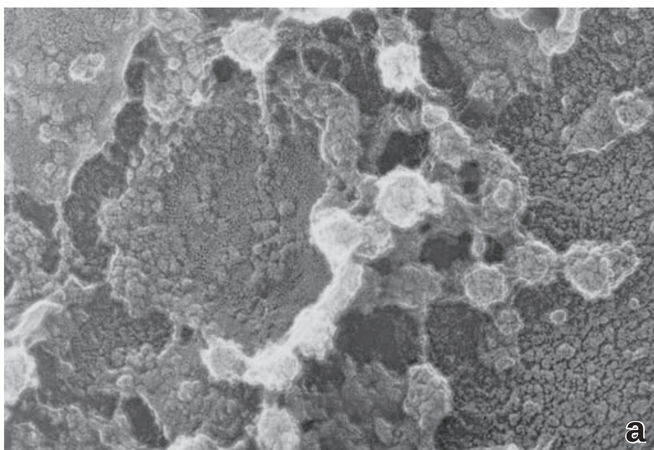


FIGURA 2-28 ▲ Transporte anterógrado y retrógrado entre el RER y la red cis- Golgi. En el transporte de proteínas desde y hacia el RER participan dos clases de vesículas con cubierta. Estas vesículas están revestidas por complejos de proteínas de cubierta COP-I y COP- II, respectivamente. El COP- II interviene en el transporte anterógrado desde el RER hacia la red cis- Golgi (CGN) y el COP-I interviene en el transporte retrógrado desde el CGN hacia el RER. Después de la formación de una vesícula, los componentes de la cubierta se disocian de la vesícula y son reciclados a su sitio de origen. La cubierta proteica del COP-I también participa en el transporte retrógrado entre las cisternas dentro del aparato de Golgi (v. fig. 2-13)



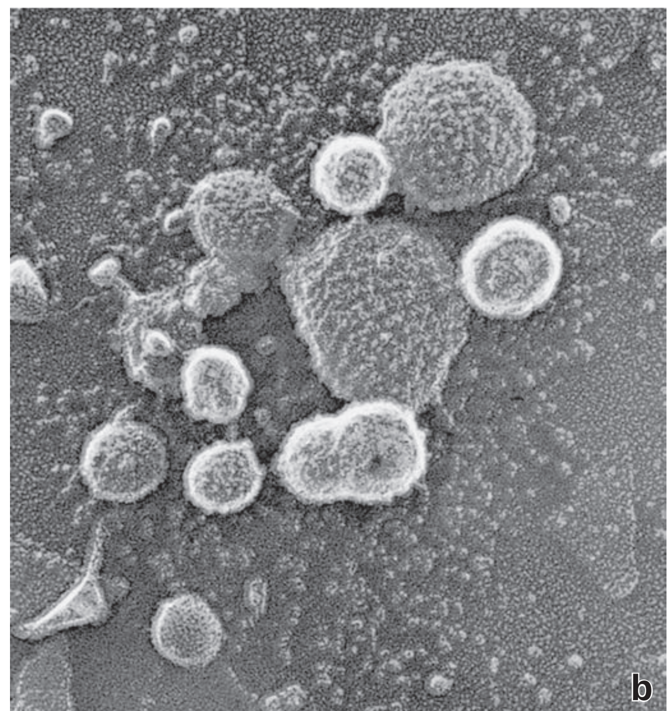


FIGURA 2-29 ▲ Fotomicrografía electrónica de vesículas con cubierta de COP-I y COP-II. a. Esta imagen muestra vesículas recubiertas de COP-I que inician el transporte retrógrado desde la red *cis*-Golgi hacia el RER. En esta imagen, tomada con un microscopio de congelación rápida y grabado profundo, se observa la estructura del CGN y las vesículas emergentes. x 27 000. **b.** Imagen de vesículas recubiertas de COP-II que son responsables del transporte anterógrado. Nótese que la cubierta superficial de estas vesículas es diferente de las vesículas con cubierta de clatrina. 50 000 X. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

multicatalítica de la proteasa en la cual las proteínas poliubicuitinizadas se degradan en pequeños polipéptidos y aminoácidos. En ambos extremos del cilindro de CP hay dos **partículas reguladoras 19S (RP)**; una de las RP que forma la cubierta del barril, reconoce la marca de poliubicuitina, despliega la proteína y regula su entrada en la cámara de destrucción. La RP ubicada en el lado opuesto (en la base) del barril libera péptidos cortos y aminoácidos después de completarse la degradación de la proteína. Las **enzimas desubicuitinizantes (DUB)** liberan moléculas de **ubicuitina** que se reciclan (fig. 2-24).

Dos grupos de patologías se asocian con el **mal funcionamiento de la degradación mediada por proteasomas**. El primer grupo de enfermedades es el resultado de la pérdida de la función proteosómica debido a las mutaciones en el sistema de enzimas activadoras de la **ubicuitina**. Esto conduce a una disminución de la degradación proteica y su posterior acumulación en el citoplasma celular (p.ej. en el **síndrome de Angelman** y en la **enfermedad de Alzheimer**). El segundo grupo de enfermedades surge de una aceleración en la degradación proteica mediante la sobreexpresión de las proteínas involucradas en este sistema (p.ej., infecciones con el virus del papiloma humano). El descubrimiento reciente de inhibidores proteosómicos específicos ha generado esperanzas para el tratamiento de algunos tipos de cáncer y ciertas infecciones virales.

Retículo endoplásmico rugoso

El sistema de síntesis proteica de la célula consiste en el retículo endoplásmico rugoso y los ribosomas.

El citoplasma de una gran variedad de células que participan principalmente en la síntesis proteica, se tiñe en forma intensa con colorantes básicos. La tinción basófila es causada por la presencia de ARN. La porción del citoplasma que se tiñe con un colorante básico se denomina ergastoplasma. El **ergastoplasma** en las células secretoras (p. ej., células acinares pancreáticas) es la imagen microscópica óptica del orgánulo llamado **retículo endoplásmico rugoso (RER)**.

Con el MET, el RER aparece como una serie de sacos membranosos aplanados e interconectados denominados **cisternas**, con partículas adosadas a la superficie exterior de la membrana (fig. 2-25). Estas partículas, llamadas **ribosomas**, están adheridas a la membrana del RER por proteínas de acoplamiento ribosómico. Los ribosomas tienen un diámetro de 15 nm a 20 nm y se componen de una subunidad menor y una subunidad mayor. Cada subunidad contiene **ARN ribosómico (RNAr)** de diferentes longitudes como asi también abundantes proteínas diferentes. En muchos casos, el RER es continuo con la membrana externa de la envoltura nuclear (v. la sección siguiente). Los grupos de ribosomas forman arreglos espirales cortos que reciben el nombre de **polirribosomas** o **polisomas** (fig. 2-26) en los que muchos ribosomas están adosados a una hebra **de ARN mensajero (RNAm)**.

La síntesis proteica comprende los procesos de transcripción y de traducción.

La producción de proteínas por la célula comienza dentro del núcleo con la **transcripción**, en la cual el código genético para una proteína se transcribe desde el ADN al **pre-ARNm**. Des-

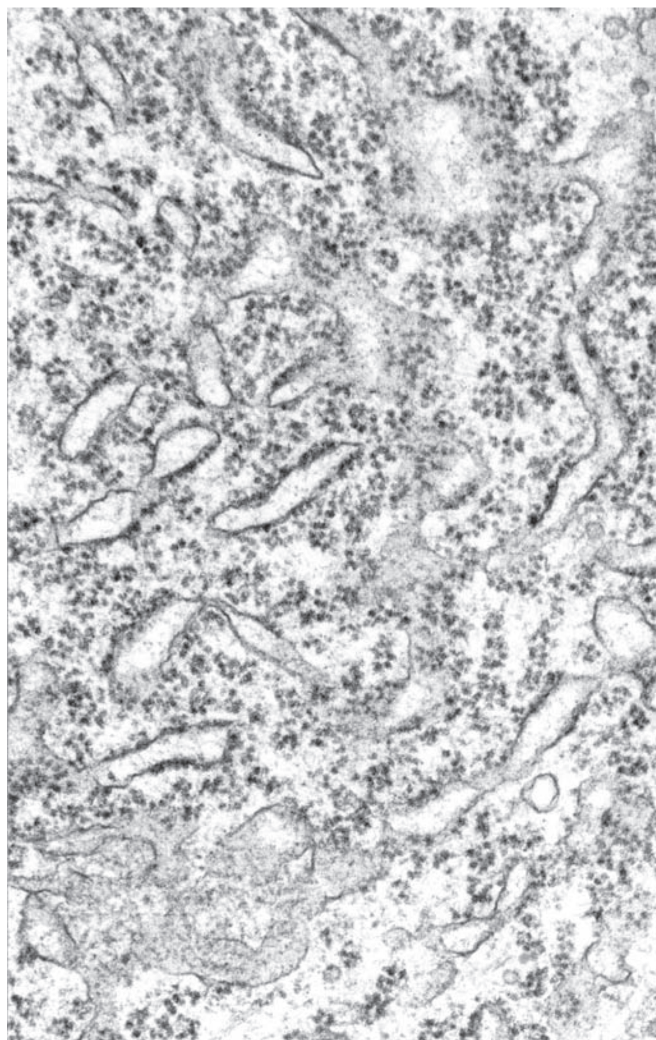


FIGURA 2-30 ▲ Fotomicrografía electrónica del cuerpo de una neurona que muestra el RER. En esta imagen se observan siluetas del RER así como una gran cantidad de ribosomas libres ubicados entre las membranas del RER. En conjunto, los ribosomas libres y los adheridos a la membrana son los responsables de la basofilia citoplasmática característica (cuerpos de Nissl) visible con el microscopio óptico en el citoplasma perinuclear de las neuronas. 45 000 X.

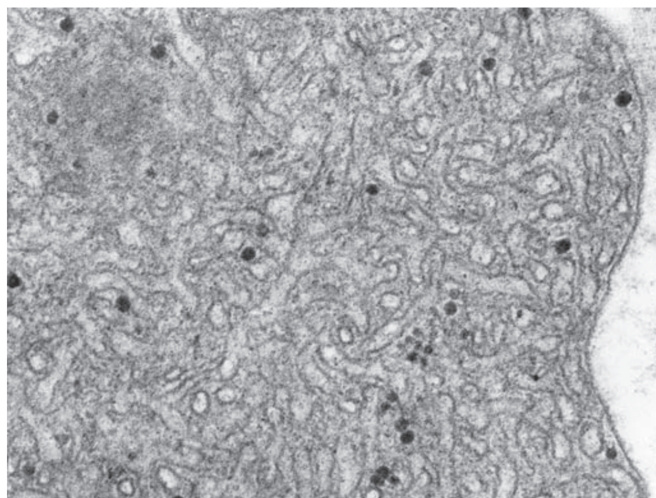


FIGURA 2-31 ▲ Fotomicrografía electrónica del REL. Esta imagen muestra abundantes siluetas del REL en una célula intersticial (Leydig) del testículo, una célula que produce hormonas esteroideas. El REL, como se observa aquí, es un sistema complejo de túbulos anastomosados. Los pequeños objetos densos son partículas de glucógeno. 60 000 X.

pués de las modificaciones postranscripcionales de la molécula de pre-ARNm (que incluye el corte del ARN, la escición de intrones, la reunión de exones y la formación de un capuchón por la adición de poliadenosinas en el extremo 3´ y un capuchón de metilguanosina [M (7) GPPP] en el extremo 5') la molécula de **ARNm** resultante deja el núcleo y migra hacia el citoplasma (fig. 2-27). La transcripción está seguida por la **traducción**, en la cual el complejo ribosómico lee el mensaje codificado contenido en el ARNm para formar un polipéptido. Una molécula típica de ARNm se fija a muchos ribosomas que quedan separados a una distancia de 80 nucleótidos, formando un **complejo polirribosómico** o **polisoma**. Un polisoma adosado a la superficie citoplasmática del RER puede traducir una mólecula de ARNm y en forma simultánea producir muchas copias de una proteína particular. Por el contrario, los **ribosomas libres** residen en el citoplasma. No están asociados con ninguna membrana intracelular y son estructural y funcionalmente idénticos a los polisomas del RER.

Las diferencias entre la estructura de los ribosomas procarióticos (bacterianos) y los ribosomas eucarióticos fueron aprovechadas por los investigadores, quienes descubrieron compuestos químicos (antibióticos) que se fijan a los ribosomas bacterianos y, de ese modo, destruyen una infección bacteriana sin herir a las células de la persona infectada. Varios tipos de antibióticos, como aminoglucósidos (estreptomicina), macrólidos (eritromicina), lincosamidas (clindamicina), tetraciclinas y cloranfenicol, inhiben la síntesis proteica mediante su unión a diferentes porciones de los ribosomas bacterianos.

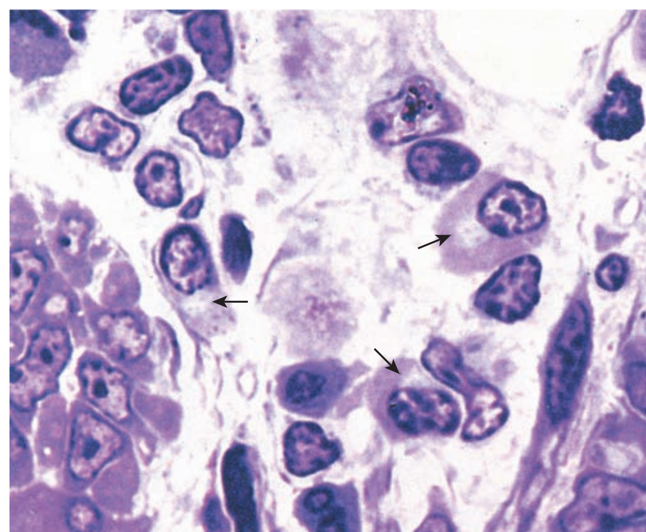


FIGURA 2-32 ▲ Fotomicrografía de células plasmáticas. En esta fotomicrografía de una muestra incrustada en plástico y teñida con azul de toluidina, se ve la lámina propia del intestino delgado. Las células plasmáticas bien orientadas exhiben una región clara en el citoplasma cercano al núcleo. Estas regiones con tinción negativa (flechas) representan una gran acumulación de cisternas membranosas que pertenecen al aparato de Golgi. El citoplasma circundante se tiñe de forma metacromática con intensidad debido a la presencia de ribosomas asociados con la gran cantidad de RER. 1 200 X.

Péptidos señales dirigen el transporte postraduccional de proteínas.

La mayoría de las proteínas que se sintetizan para exportación o para convertirse en una parte de orgánulos específicos (como la membrana plasmática, la matriz mitocondrial, el retículo endoplásmico o el núcleo) requieren señales de clasificación que las dirijan a sus destinos correctos. Estas **secuencias de señal (péptidos señales)** suelen encontrarse en

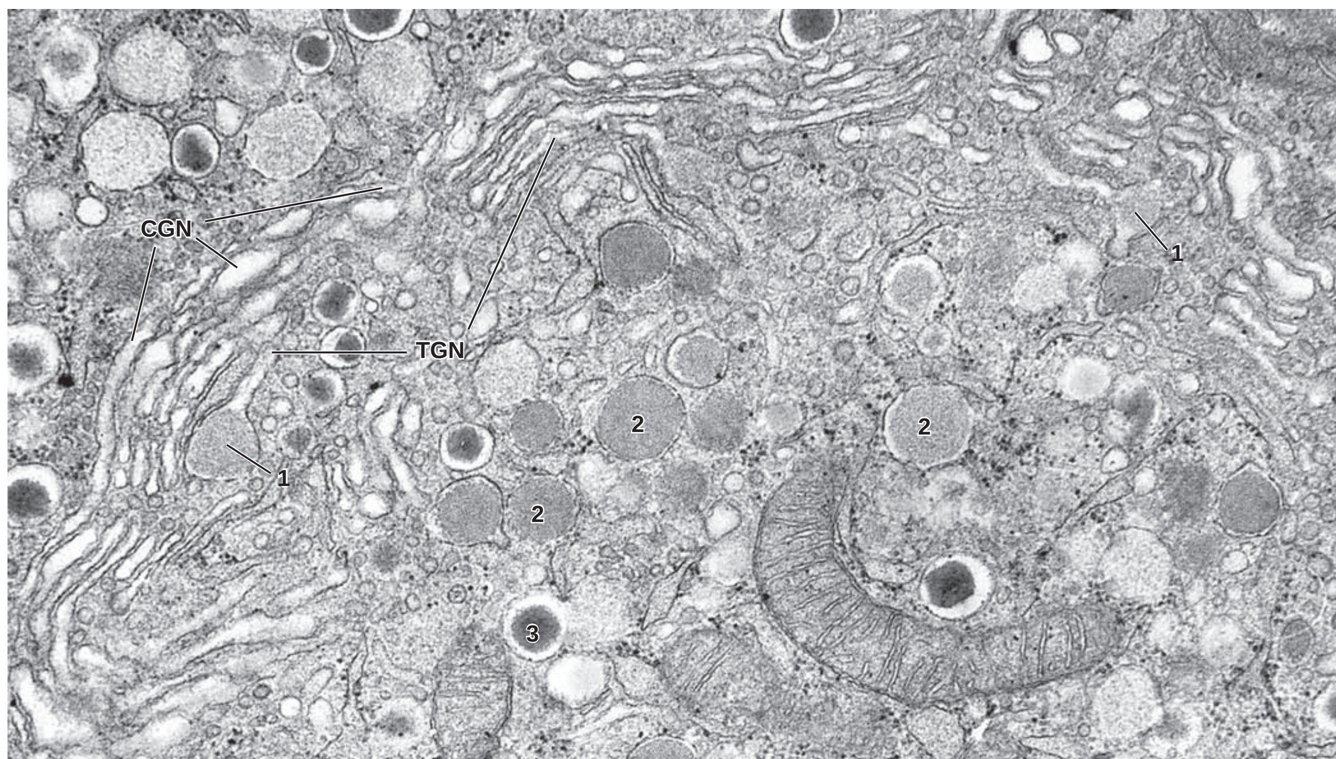
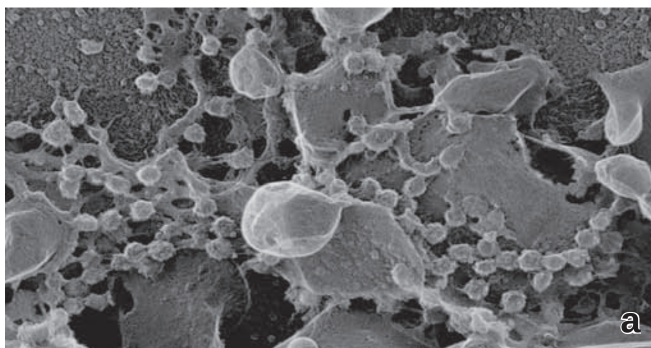


FIGURA 2-33 ▲ Fotomicrografía electrónica del aparato de Golgi. Esta fotomicrografía electrónica muestra el extenso aparato de Golgi en un islote de células del páncreas. Los sacos aplanados de la membrana del aparato de Golgi se organizan en capas. El CGN está representado por vesículas aplanadas en la superficie convexa externa, mientras que las vesículas aplanadas de la región convexa interna constituyen la red *trans*-Golgi (TGN). De la TGN brotan varias vesículas **(1)**. Estas vesículas se liberan **(2)** y finalmente se convierten en vesículas secretoras (3). 55 000 X.



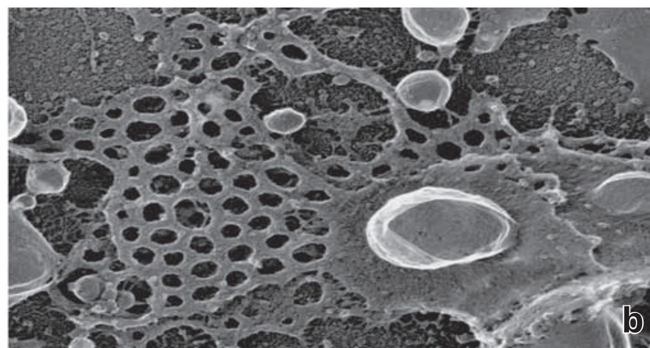


FIGURA 2-34 ▲ Fotomicrografía electrónica de las cisternas del aparato de Golgi a. Esta fotomicrografía electrónica de transmisión muestra una réplica de congelación rápida del aparato de Golgi de una línea celular del ovario de un hámster chino (CHO) de cultivo. Las cisternas del trans-Golgi participan en el proceso de formación de vesículas con cubierta. **b.** La incubación de las cisternas del *trans*-Golgi con citosol carente de coatómero muestra una disminución en la actividad formadora de vesículas. Nótese la ausencia de vesículas y el aspecto fenestrado de las cisternas del trans-Golgi. 85 000 X. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine).

la secuencia del primer grupo de 15 a 60 aminoácidos en el extremo amino terminal de la proteína neosintetizada. Por ejemplo, casi todas las proteínas que son transportadas al retículo endoplásmico poseen una secuencia de señal compuesta por 5 a 10 aminoácidos hidrófobos en su extremo amino terminal. La secuencia de señal del péptido naciente interactúa con una **partícula de reconocimiento de la señal** (**SRP** *signal recognition particle)*, que detiene el crecimiento de la cadena del polipéptido. El complejo que contiene la SRP y el ribosoma con la síntesis del polipéptido detenida, se reubica en la membrana del RER. La unión de la SRP a una **proteína de acoplamiento** en la superficie citoplasmática del RER alinea el ribosoma con el translocador, una proteína integral de membrana del RER. La unión del ribosoma al translocador proteico provoca la disociación del complejo SRP-proteína de acoplamiento del ribosoma y de la membrana del RER, lo cual libera el bloqueo traduccional y permite que el ribosoma reanude la síntesis proteica (v. fig. 2-27).La proteína translocadora inserta la cadena de polipéptidos en su poro acuoso y permite que la proteína neosintetizada se introduzca en la luz de la cisterna del RER. Para las proteínas de secreción simple, el polipéptido continúa siendo insertado por el **translocador**

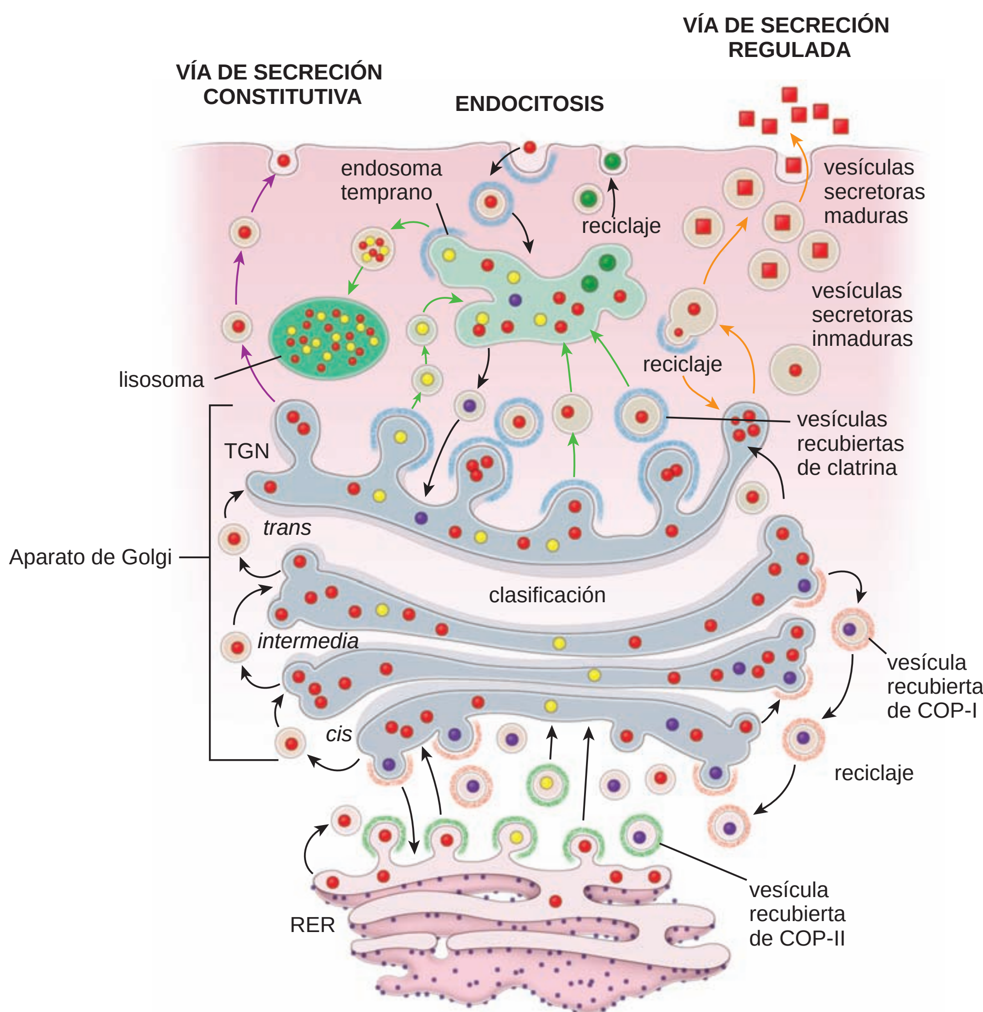


FIGURA 2-35 ▲ El aparato de Golgi y el tránsito vesicular. El aparato de Golgi contiene varios rimeros de cisternas aplanadas con bordes dilatados.
Las cisternas de Golgi forman compartimentos funcionales separados. El compartimento más cercano al RER representa la CGN, con la cual se fusionan las vesículas de transporte recubiertas de COP-II originadas en el RER para entregarle las proteínas neosintetizadas. El transporte retrógrado desde la CGN hacia el RER, asi como el transporte retrógrado entre las cisternas de Golgi, está mediado por las vesículas recubiertas de COP-I. Una vez que las proteínas han sido modificadas dentro de la CGN, las vesículas de transporte brotan desde los bordes dilatados de este compartimento, y las proteínas son transferidas a las cisternas *intermedias* del aparato de Golgi. El proceso continúa, y en la misma forma, las proteínas son translocadas hacia las cisternas *trans* del aparato de Golgi y después hacia la TGN, donde son clasificadas en diferentes vesículas de transporte que las envían a sus destinos finales.

en la luz conforme se sintetiza. La secuencia señal es escindida del polipéptido por la peptidasa de la señal que se encuentra en la cara luminal de la membrana del RER, aún antes de que se haya completado la síntesis de toda la cadena. Para las proteínas integrales de membrana, las secuencias a lo largo del polipéptido pueden instruir a la proteína en formación para que atraviese una y otra vez la membrana, creando dominios funcionales que la proteína exhibirá en su membrana definitiva. Una vez completada la síntesis proteica, el ribosoma se separa de la proteína translocadora y queda nuevamente libre en el citoplasma.

La modificación postraduccional y el secuestro de proteínas dentro del RER es el primer paso en la exportación de proteínas destinadas a abandonar la célula.

A medida que los polisomas unidos a la membrana sintetizan las cadenas de polipéptidos, la proteína se introduce en la luz de la cisterna del RER, donde sufre más modificaciones postraduccionales por la acción de enzimas. Estas modificaciones incluyen la glucosilación central, la formación de enlaces hidrogenados internos y de puentes disulfuro, el plegamiento de la proteína neosintetizada con la colaboración de chaperonas moleculares y el armado parcial de la subunidad. Las proteínas, entonces, se concentran dentro de la luz de las cisternas del RER vecinas o se transportan hacia otra parte de la célula en los conductos continuos del RER.

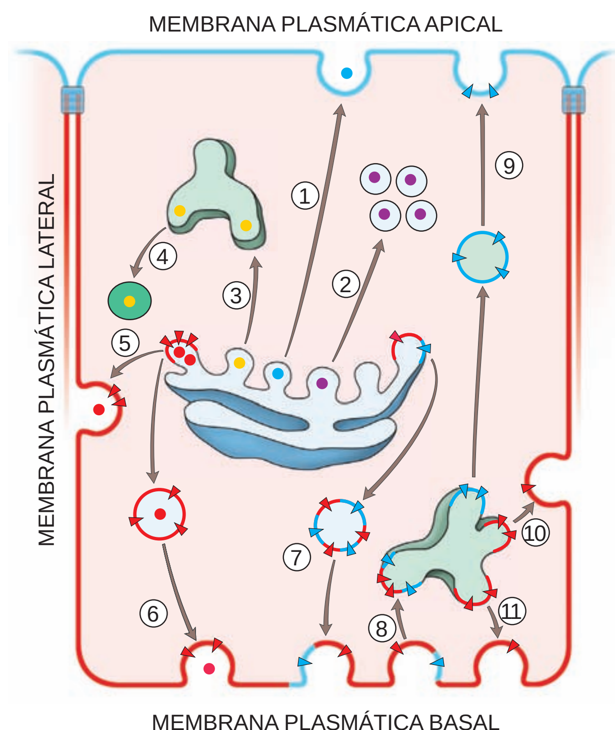


FIGURA 2-36 ▲ Reseña de los acontecimientos en el tránsito de las proteínas desde la TGN. La organización tubulovesicular de la TGN funciona como estación de clasificación para las vesículas de transporte que entregan proteínas a los siguientes destinos: **(1)** membrana plasmática apical (p. ej., células epiteliales); **(2)** región apical del citoplasma celular donde las proteínas se almacenan en vesículas secretoras (p.ej., células secretoras); **(3)** compartimento endosómico temprano o tardío; **(4)** proteínas seleccionadas que contienen señales lisosómicas, las cuales son enviadas a los lisosomas; **(5)** membrana plasmática lateral (p. ej., células epiteliales); **(6)** membrana plasmática basal (p. ej., células epiteliales); **(7)** proteínas destinadas a las superficies apical, basal y lateral de la membrana plasmática, las cuales son enviadas a la membrana plasmática basal (p. ej., en hepatocitos); **(8)** todas las proteínas que sufren endocitosis y se clasifican en endosomas tempranos; **(9)** membrana plasmática apical de endosomas tempranos; **(10)** membrana plasmática lateral y **(11)** membrana plasmática basal. Obsérvense los dos mecanismos de dirección de proteínas a diferentes superficies de la membrana plasmática. En las células epiteliales, las proteínas son dirigidas directamente hacia la TGN en la superficie celular adecuada como se muestra en los pasos **(1)**, **(5)** y **(6)**. En los hepatocitos, todas las proteínas se secretan primero a la superficie celular basal, y después se distribuyen a las superficies celulares adecuadas a través del compartimento endosómico como se describe en los pasos **(7)** a **(11)**.

Con excepción de unas pocas proteínas que quedan como residentes permanentes de las membranas del RER y aquellas proteínas que son secretadas por mecanismos constitutivos, las proteínas neosintetizadas pasan normalmente al aparato de Golgi en pocos minutos. Algunas enfermedades se caracterizan por la incapacidad del RER para exportar una proteína mutada al Golgi. Por ejemplo, en la **insuficiencia de α-1 antitripsina**, la sustitución de un solo aminoácido torna al RER incapaz de exportar α-1 antitripsina (A1AT). Esto conduce a la disminución de la actividad de A1AT en la sangre y los pulmones y al depósito anómalo de la A1AT defectuosa dentro del RER de los hepatocitos del hígado, provocando un **enfisema** (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y una función hepática alterada.

En las células en las que el mecanismo constitutivo es dominante, es decir, en las células plasmáticas y en los fibroblastos activados, las proteínas de síntesis reciente pueden acumularse en las cisternas del RER, lo que hace que se dilaten y se distiendan.

El RER también sirve como **punto de control de calidad** en el proceso de producción de proteínas.Si las proteínas neosintetizadas no se han modificado postraduccionalmente de forma adecuada o están mal plegadas, se exportan desde el RER de vuelta al citoplasma mediante el mecanismo de retrotranslocación. Allí, las proteínas defectuosas se desglucosilan, se poliubicuitinizan y se degradan en los proteasomas (pág. 49).

El RER está muy bien desarrollado en las células secretoras activas.

El RER está particularmente bien desarrollado en aquellas células que sintetizan proteínas destinadas a abandonar la célula (células secretoras) y en las células con gran cantidad de membrana plasmática, como las neuronas. Las células secretoras comprenden células glandulares, fibroblastos activados, plasmocitos, odontoblastos, ameloblastos y osteoblastos. No obstante, el RER no se limita a las células secretoras y a las neuronas. Prácticamente, todas las células del cuerpo contienen cisternas de RER. Sin embargo, pueden ser escasas, un reflejo de la cantidad de secreción proteica, y estar dispersas de modo que bajo el microscopio óptico no aparecen como regiones de basofilia.

El RER está más desarrollado en las células secretoras activas debido a que las proteínas secretoras son sintetizadas con exclusividad por los ribosomas del RER. En todas las células, no obstante, los ribosomas del RER también sintetizan proteínas que se convertirán en componentes permanentes de los lisosomas, el aparato de Golgi, el RER o la envoltura nuclear (estas estructuras se describen más adelante) o en componentes integrales de la membrana plasmática.

Los coatómeros median el tránsito bidireccional entre el RER y el aparato de Golgi.

La información experimental indica que existen dos clases de vesículas con cubierta que participan en el transporte de proteínas desde y hacia el RER. Una cubierta proteica similar a la clatrina rodea las vesículas que transportan proteínas entre el RER y el aparato de Golgi (pág. 39). Sin embargo, a diferencia de las clatrinas, que median el transporte bidireccional desde y hacia la membrana plasmática, sólo una clase de proteínas interviene en el **transporte anterógrado** desde el RER a la red *cis*–Golgi (CGN), las cisternas de Golgi más cercanas al RER. Otra clase de proteínas media el **transporte retrógrado** desde la CGN de regreso al RER (fig. 2-28). Estas dos clases de proteínas reciben el nombre de **coatómeros** o **COP.**

- **COP-I** media las vesículas de transporte originadas en la CGN que retornan al RER (fig. 2-29a). Este **transporte retrógrado** media la operación de salvamento que devuelve al RER las proteínas transferidas por error a la CGN durante el transporte anterógrado normal. Además, la COP-I también es responsable de mantener el transporte retrógrado entre las cisternas del aparato de Golgi.
- **COP-II** se encarga del **transporte anterógrado** y forma las vesículas de transporte del RER cuyo destino es la CGN (fig. 2-29b). El COP-II contribuye a la deformación física de las membranas del RER para que aparezcan brotes de curvas muy pronunciadas y a la separación ulterior de las vesículas de la membrana del RER. La mayor parte de las proteínas en el RER utilizan vesículas con cubiertas de COP-II para alcanzar la CGN.

Poco después de la formación de las vesículas con cubiertas de COP-I o COP-II, las cubiertas se disocian de las vesículas recién formadas, lo que permite que estas últimas se fusionen con su objetivo. Los componentes de la cubierta se reciclan, entonces, a su sitio de origen.

Los ribosomas"libres" sintetizan proteínas que permanecerán en la célula como elementos citoplasmáticos estructurales o funcionales.

Las proteínas destinadas al núcleo, la mitocondria o los peroxisomas se sintetizan en **ribosomas libres** y después se liberan en el citosol. En **ausencia de una secuencia señal**, las proteínas que son sintetizadas en ribosomas libres permanecen en el citosol. La basofilia citoplasmática está asociada con células que producen grandes cantidades de proteína que permanecerán en el interior de ellas. Ejemplos de estas células y sus productos son los eritrocitos en desarrollo (hemoglobina), las células musculares en formación (proteínas contráctiles actina y miosina), las neuronas (neurofilamentos) y los queratinocitos de la piel (queratina). Además, la mayor parte de las enzimas de la mitocondria se sintetizan por polisomas libres y se transfieren a ese orgánulo.

La **basofilia** en estas células, que antes se llamó ergatoplasma, es consecuencia de la presencia de gran cantidad de ARN. En este caso, los ribosomas y los polisomas están libres en el citoplasma (es decir, no están unidos a las membranas del retículo endoplásmico). Los grandes corpúsculos basófilos de las neuronas, llamados **corpúsculos de Nissl,** están compuestos por el RER y una cantidad abundante de ribosomas libres (fig. 2-30). Todos los ribosomas contienen ARN; son los grupos fosfato del ARN de los ribosomas y no los componentes membranosos del retículo endoplásmico, los responsables de la tinción basófila del citoplasma.

Retículo endoplásmico liso

El REL está compuesto por túbulos cortos anastosomados que no están asociados con los ribosomas.

Las células con gran cantidad de **retículo endoplásmico liso** pueden mostrar una eosinofilia citoplasmática (acidofilia) bien definida cuando se observan con el microscopio óptico. El REL es semejante al RER en su estructura pero carece de proteínas de acoplamiento ribosómico. El REL tiende a ser tubular en lugar de sacular, y puede estar separado del RER o ser una extensión de él. El REL es abundante en células que participan en el **metabolismo de los lípidos** (es decir, células que sintetizan ácidos grasos y fosfolípidos) y prolifera en hepatocitos cuando se estimula a los animales con fármacos lipófilos. El REL está bien desarrollado en células que sintetizan y secretan esteroides, como las de la corteza suprarrenal y las testiculares de Leydig (intersticiales) (fig. 2-31). En la célula osteomuscular y cardíaca, el REL también se llama **retículo sarcoplasmático**. Este retículo secuestra el Ca^{2+} que es esencial para el proceso de contracción y está en estrecho contacto con las invaginaciones de la membrana plasmática que conducen los impulsos contráctiles al interior de la célula.

El REL es el orgánulo principal que interviene en la desintoxicación y en la conjugación de sustancias nocivas.

El REL está bien desarrollado, en particular en el hígado, y contiene una gran variedad de **enzimas desintoxicantes** relacionadas con el citocromo P450, que están incluidas directamente en las membranas plasmáticas de este orgánulo. Modifican y desintoxican compuestos hidrófobos, como pesticidas y carcinógenos, convirtiéndolos en productos conjugados hidrosolubles que pueden ser eliminados del organismo. El grado en el cual el hígado interviene en la desintoxicación en cualquier momento puede calcularse teniendo en cuenta la cantidad de REL presente en los hepatocitos. El REL también participa en:

- el metabolismo de los lípidos y esteroides,
- el metabolismo del glucógeno y
- la formación y el reciclaje de membranas.

Debido a estas funciones tan dispares, muchas otras enzimas se asocian con el REL, como hidrolasas, metilasas, glucosa-6- fosfatasa, ATP-asa y oxidasas de lípidos, según su papel funcional.

Aparato de Golgi

El aparato de Golgi está bien desarrollado en las células secretoras y no se tiñe con hematoxilina o eosina.

El **aparato de Golgi** fue descrito hace más de 100 años por el histólogo Camillo Golgi. En estudios realizados sobre neuronas impregnadas con osmio, descubrió un orgánulo que formaba retículos alrededor de los núcleos. También se comprobó que estaba bien desarrollado en las células secretoras. Los cambios en la forma y ubicación del aparato de Golgi relativos a su estado secretor fueron descritos aún antes de haberse observado con el microscopio electrónico y antes de haberse establecido su relación funcional con el RER. Es activo

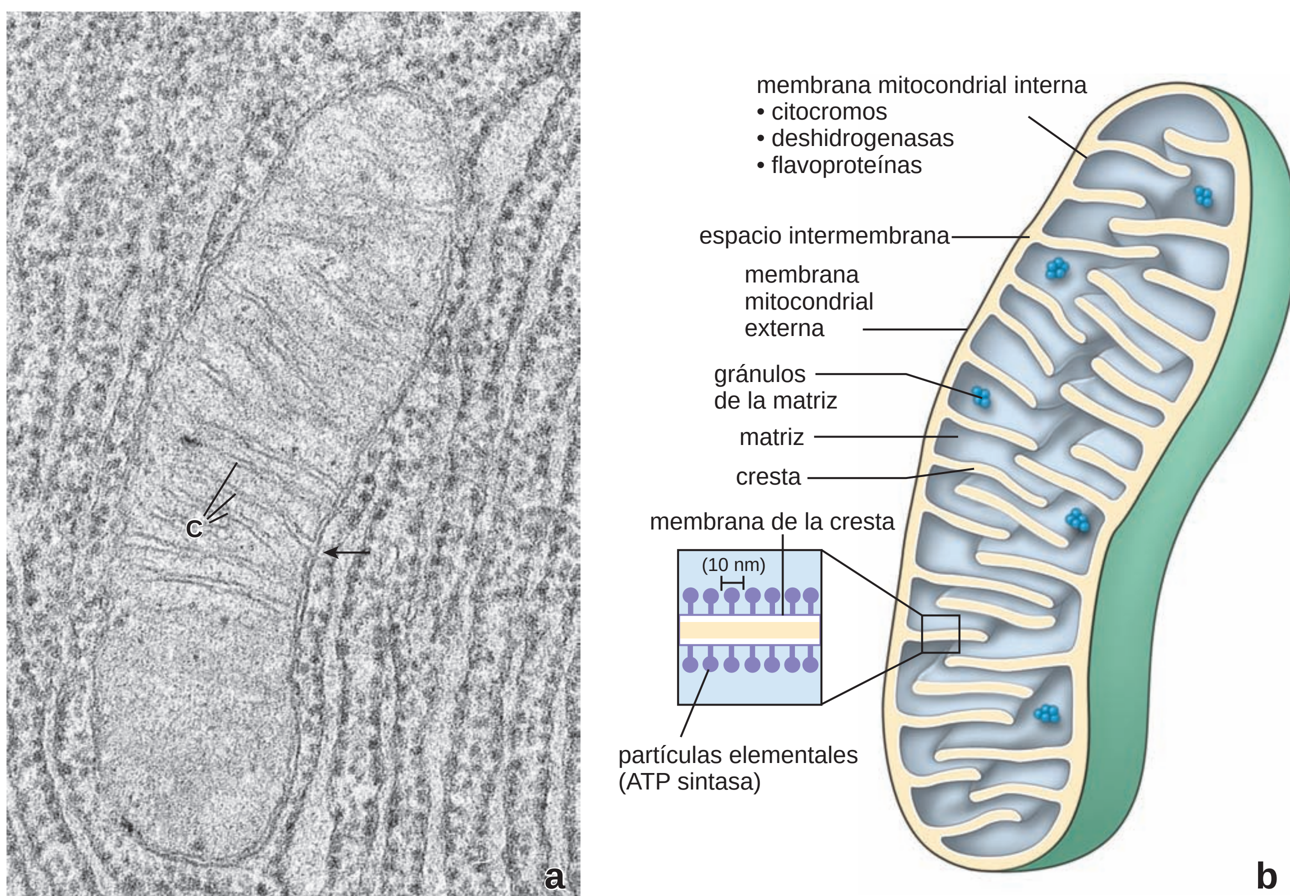


FIGURA 2-37 ▲ Estructura de la mitocondria a. Esta fotomicrografía electrónica muestra una mitocondria en una célula de un ácino pancreático. Obsérvese que la membrana mitocondrial interna forma la cresta (*C*) a través de una serie de pliegues, como resulta claro en la región de la *flecha*. La membrana mitocondrial externa es una envoltura continua y lisa, que está separada y es diferente de la membrana interna. 200 000 X. **b.** El diagrama esquemático muestra los componentes de la mitocondria. Obsérvese la ubicación de las partículas elementales (*recuadro*), cuya forma semeja la estructura tridimensional de la ATP sintasa.

tanto en las células que secretan proteína por exocitosis como en células que sintetizan grandes cantidades de membrana y proteínas asociadas con membrana como las neuronas. En la microscopia óptica, las células secretoras que poseen un aparato de Golgi muy desarrollado (p. ej., plasmocitos, osteoblastos y células del epidídimo) normalmente exhiben un área clara rodeada por el ergatoplasma (fig. 2-32). En las fotomicrografías electrónicas, el aparato de Golgi aparece como una serie apilada (rimeros) de sacos o cisternas de membrana aplanadas y extensiones tubulares incluidas en una red de microtúbulos cerca del centro organizador de los microtúbulos (pág. 71). En asociación con las cisternas, se observan vesículas pequeñas que participan en el transporte vesicular. El aparato de Golgi está polarizado morfológica y funcionalmente. Las cisternas aplanadas localizadas más cerca del RER constituyen la cara formadora, o **red *cis*-Golgi (CGN)**; las cisternas ubicadas más lejos del RER representan la cara madurativa, o **red *trans*-Golgi (TGN)**; (figs. 2-33 y 2-34). Las cisternas ubicadas entre la TGN y la CGN suelen denominarse **red intermedia del Golgi**.

El aparato de Golgi participa en la modificación postraduccional, en la clasificación y en el envasado de las proteínas.

Pequeñas **vesículas de transporte con cubierta de COP-II** transportan proteínas neosintetizadas (tanto de secreción como de membrana) desde el RER hacia la CGN. Desde allí, las proteínas se desplazan dentro de las **vesículas de transporte** desde una cisterna a la siguiente. Las vesículas brotan de una cisterna y se fusionan con la cisterna contigua (fig. 2-35). A medida que las proteínas y los lípidos viajan a través de los rimeros de Golgi, sufren una serie de **modificaciones postraduccionales** que comprenden el remodelado de los oligosacáridos ligados a *N*, previamente agregados en el RER.

En general, las glucoproteínas y los glucolípidos poseen sus oligosacáridos recortados y traslocados. La glucosilación de proteínas y lípidos utiliza varias enzimas procesadoras de hidratos de carbono que agregan, remueven y modifican ciertos monosacáridos de las cadenas de oligosacáridos. Aquellas proteínas destinadas a viajar a los endosomas tardíos y a los lisosomas adquieren M-6-P (pág. 40). Además, las glucoproteínas se fosforilan y se sulfatan. La escición proteolítica de ciertas proteínas también se inicia dentro de las cisternas.

Cuatro mecanismos principales de secreción proteica desde el aparato de Golgi dispersan las proteínas hacia los diversos destinos celulares.

Como ya se mencionó, las proteínas salen del aparato de Golgi desde la TGN. Esta red y sus formaciones tubulovesiculares asociadas sirven como estación de clasificación para las vesículas de transporte que entregan proteínas a los siguientes sitios (v. fig. 2-36):

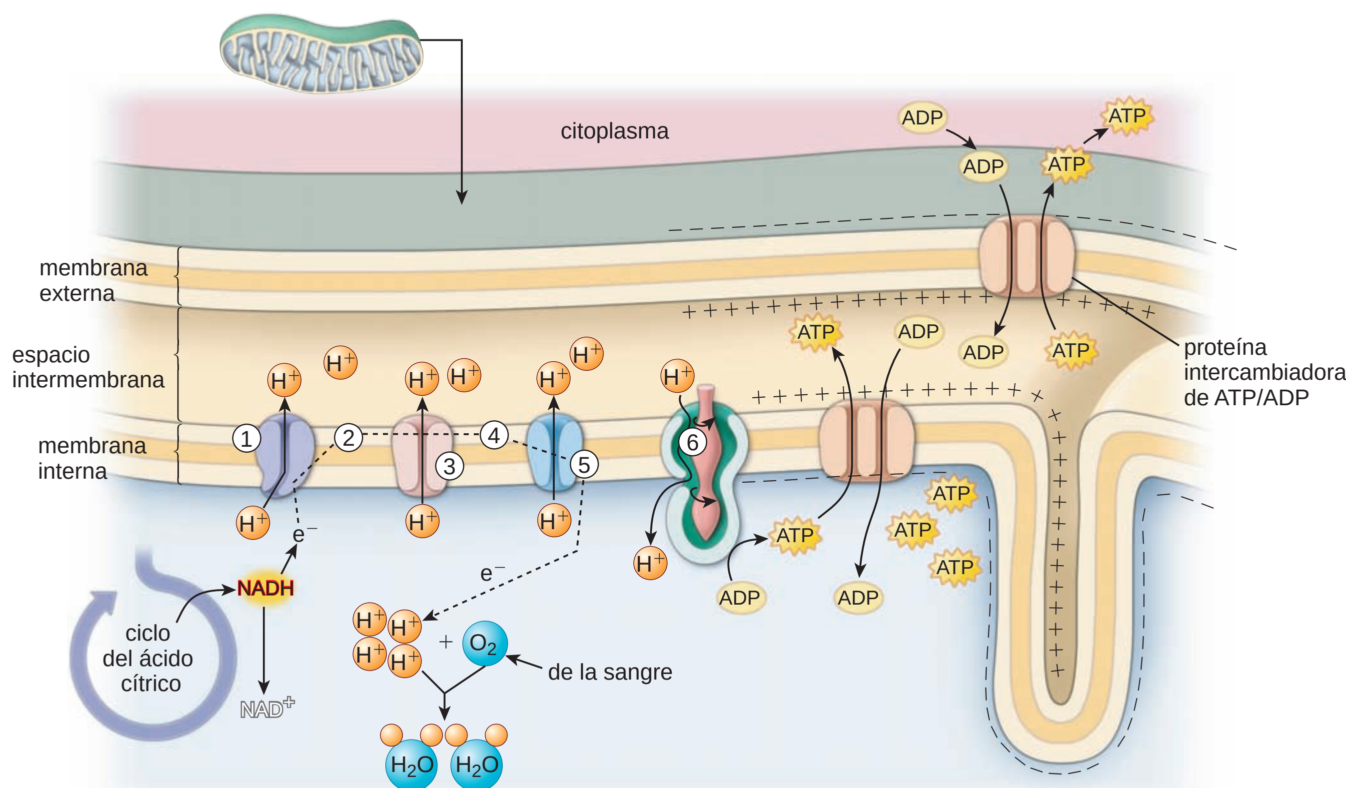


FIGURA 2-38 ▲ **Representación esquemática que ilustra cómo la mitocondria genera energía.** En el diagrama se ilustran el complejo de ATP sintasa y la cadena de transporte de electrones de las proteínas ubicadas en la membrana mitocondrial interna. La cadena de transporte de electrones genera un gradiente de protones entre la matriz y el espacio intermembrana que se utiliza para producir ATP. Los *números* representan proteínas secuenciales que intervienen en la cadena de transporte de electrones y en la producción de ATP: 1, complejo deshidrogenasa NADH; 2, ubiquinona; 3, complejo citocromo b-c1; 4, citocromo c; 5, complejo de la citocromo oxidasa y 6, complejo de la ATP sintasa.

- **Membrana plasmática apical.** Muchas proteínas extracelulares y de membrana se envían a este sitio. Es muy probable que este mecanismo constitutivo utilice vesículas que no tengan cubierta de clatrina. En la mayoría de las células, las proteínas secretoras destinadas a la membrana plasmática apical poseen señales clasificatorias específicas que guían su proceso de clasificación en la TGN. A continuación, las proteínas se envían a la superficie celular apical.
- **Membrana plasmática basolateral.** Las proteínas enviadas al dominio basolateral también poseen una señal de clasificación específica que se les adosa en la TGN. Este mecanismo constitutivo utiliza vesículas con cubierta de alguna proteína aún no identificada que se asocia con una proteína adaptadora específica del epitelio. Las proteínas de transporte de membrana se incorporan continuamente en la superficie celular basolateral. Este tipo de orientación está presente en la mayoría de las células epiteliales polarizadas. En los hepatocitos, sin embargo, el proceso de clasificación proteica en los dominios basolateral y apical es un poco diferente. Todas las proteínas integrales de la membrana plasmática que están destinadas a las regiones basolateral y apical primero se transportan desde la TGN a la membrana plasmática basolateral. Desde allí, ambos tipos de proteína sufren endocitosis y se clasifican en compartimentos endosómicos tempranos. Las proteínas basolaterales se devuelven recicladas a la membrana basolateral, mientras que las proteínas apicales se transportan a través del citoplasma hacia la membrana celular apical mediante transcitosis.
- **Endosomas o lisosomas.** La mayor parte de las proteínas destinadas a los orgánulos portan secuencias de señal específicas. Se clasifican en la TGN y se envían a los orgánulos específicos. Sin embargo, los mecanismos de clasificación de la TGN nunca son completamente exactos. Por ejemplo, cerca del 10 % de las proteínas integrales de la membrana lisosómica (LIMP) en lugar de viajar directamente a los endosomas tempranos o tardíos, toma una ruta más extensa a través de la membrana plasmática apical (v. fig. 2-20) y desde allí retorna en la vía endosómica. Las enzimas destinadas a los lisosomas que utilizan los marcadores de M-6-P (v. pág. 37) se envían a los endosomas tempranos y tardíos a medida que éstos se desarrollan en lisosomas maduros.
- **Citoplasma apical.** Las proteínas que sufrieron aglomeración o cristalización en la TGN como consecuencia de cambios en el pH y en la concentración de Ca^{2+} son almacenados en las **vesículas de secreción** grandes. Estas vesículas se someten a un proceso madurativo en el cual las proteínas de secreción se retienen dentro de la vesícula. Todas las otras proteínas no secretoras se reciclan hacia el compartimento endosómico o la TGN en vesículas con cubierta de clatrina (v. fig. 2-35). Por último, las vesículas maduras se fusionan con la membrana plasmática para liberar el producto de secreción por exocitosis. Este tipo de secreción es característico de las células secretoras muy especializadas que se encuentran en las glándulas exocrinas.

La clasificación y el envasado de las proteínas en vesículas de transporte ocurren en la red *trans*- Golgi.

- Las proteínas que llegan a la TGN se distribuyen hacia sitios intercelulares diferentes dentro de las vesículas de transporte. Los destinos intercelulares de cada proteína dependen de las señales de clasificación incorporadas dentro de la cadena polipeptídica de la proteína. La clasificación y el envasado reales de las proteínas en la TGN se basan principalmente en las señales clasificadoras y las propiedades físicas.
- Las **señales clasificadoras** consisten en la sucesión lineal de aminoácidos o hidratos de carbono asociados. Este tipo de señal es reconocido por la maquinaria de clasificación y dirige la proteína hacia la vesícula de transporte con la cubierta adecuada.
- Las **propiedades físicas** son importantes para el envasado de los complejos proteicos asociados desde el punto de vista funcional. Estos grupos de proteínas primero se dividen en balsas lipídicas separadas que más tarde se incorporan a vesículas de transporte destinadas al orgánulo diana.

Mitocondria

Las mitocondrias son abundantes en las células que generan y gastan gran cantidad de energía.

Las mitocondrias también eran conocidas por los primeros citólogos, quienes las observaron en células teñidas vitalmente con verde Jano B. En la actualidad, se sabe que las mitocondrias aumentan su cantidad por división durante toda la interfase y que sus divisiones no están sincronizadas con el ciclo celular. La videomicroscopía confirma que las mitocondrias pueden tanto cambiar su ubicación como sufrir cambios temporales en su forma. Por lo tanto, pueden compararse con generadores de energía móviles ya que migran de una región celular a otra para suministrar la energía necesaria.

Debido a que las mitocondrias generan ATP, son más abundantes en las células que utilizan grandes cantidades de energía, como las células musculares estriadas y las células involucradas en el transporte de líquidos y electrolitos. Las mitocondrias también se ubican en sitios de la célula donde la energía es necesaria, como la pieza intermedia del espermatozoide, los espacios intermiofibrilares en las células musculares estriadas y contiguas a los pliegues de la membrana plasmática basolateral en las células del túbulo contorneado proximal del riñón.

La mitocondria evolucionó a partir de bacterias aeróbicas que se incorporaron en células eucarióticas.

Se cree que las mitocondrias evolucionaron desde un procariota aeróbico (*eubacterium*) que vivía en simbiosis dentro de las células eucarióticas primitivas. La teoría recibió apoyo con la demostración de que las mitocondrias poseen su propio genoma, incrementan su cantidad mediante la división y sintetizan algunas de sus proteínas (constitutivas) estructurales. El **ADN mitocondrial** es una molécula circular cerrada que codifica 13 enzimas que participan en el proceso de fosforilación oxidativa, 2 ARNr y 22 ARN de transferencia (ARNt) utilizados en la traducción del ARNm mitocondrial.

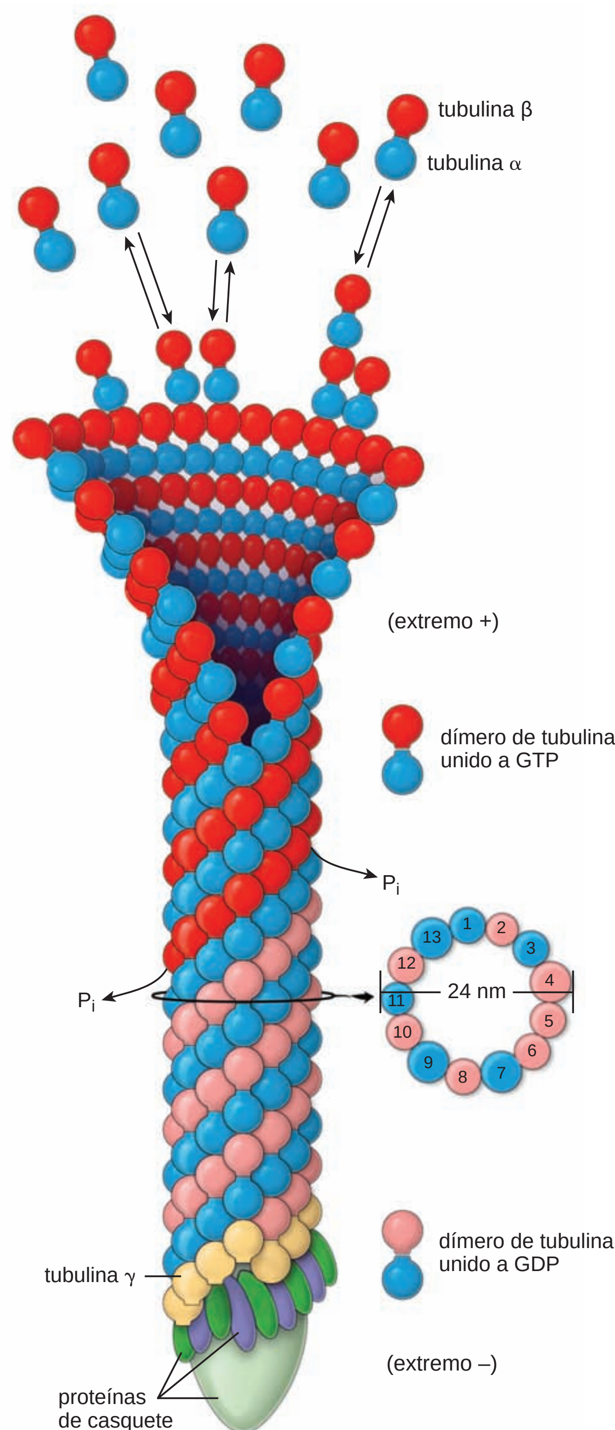


FIGURA 2-39 ▲ Polimerización de microtúbulos. A la izquierda, el diagrama ilustra el proceso de polimerización de los dímeros de tubulina durante el ensamblaje del microtúbulo. Cada dímero de tubulina consiste en una subunidad de tubulina α y otra de tubulina β. El extremo positivo (+) del microtúbulo es el extremo de crecimiento al cual se incorporan los dímeros de tubulina unidos a las moléculas de guasina trifosfato (GTP) en una lámina curvada, la que a su vez se cierra en un tubo. Los dimeros de tubulina incorporados hidrolizan el GTP, que libera los grupos fosfato para formar polímeros con las moléculas de tubulina-guasina difosfato (GDP). El extremo negativo (-) del microtúbulo contiene un anillo de tubulina γ y que es necesario para la nucleación de microtúbulos. Este extremo suele estar incluido dentro del MTOC y posee abundantes proteínas de casquete. A la derecha, el diagrama muestra que cada microtúbulo contiene 13 dímeros de tubulina visibles en el corte transversal.

Las mitocondrias poseen un sistema completo para la síntesis proteica, que incluye la síntesis de sus propios ribosomas. El resto de las proteínas mitocondriales es codificado por el ADN nuclear; los polipéptidos nuevos son sintetizados por ribosomas libres en el citoplasma y luego importados a la mitocondria con la ayuda de dos complejos proteicos. Éstos incluyen: translocasa de la membrana mitocondrial externa (complejos TOM) y **translocasa de la membrana mitocondrial interna (complejos TIM)**. La translocación de proteínas a través de las membranas mitocondriales requiere energía y la asistencia de varias proteínas chaperonas especializadas.

Las mitocondrias están presentes en todas las células, excepto en los eritrocitos y los queratinocitos terminales.

La cantidad, la forma y la estructura interna de las mitocondrias con frecuencia son características de tipos célulares específicos. Cuando se presentan en grandes cantidades, las mitocondrias contribuyen a la acidofilia del citoplasma debido a la gran cantidad de membrana que contienen. Las mitocondrias pueden teñirse específicamente mediante procedimientos histoquímicos que detectan algunas de sus enzimas constitutivas, como aquellas que intervienen en la síntesis de ATP y en el transporte de electrones.

Las mitocondrias poseen dos membranas que delinean compartimentos bien definidos.

Las mitocondrias muestran variedad de formas, como las de esferas, bastones, filamentos largos y hasta hélices o solenoides. Todas las mitocondrias a diferencia de otros orgánulos descritos con anterioridad, poseen dos membranas (fig. 2-37). La **membrana mitocondrial** interna rodea el espacio denominado **matríz**. La **membrana mitocondrial externa** está en estrecho contacto con el citoplasma. El espacio entre las dos membranas recibe el nombre de **espacio intermembrana.** Los siguientes componentes estructurales de las mitocondrias poseen características específicas relacionadas con sus funciones.

- **Membrana mitocondrial externa.** Esta membrana lisa, de 6 nm a 7 nm de espesor contiene muchos **conductos aniónicos dependientes de voltaje** (también llamados **porinas mitocondriales**). Estos grandes conductos (con un diámetro aproximado de 3 nm) son permeables a moléculas sin carga de hasta 5 000 Da. De este modo, las pequeñas moléculas, iones y metabolitos pueden entrar en el espacio intermembrana pero no pueden penetrar la membrana interna. El ambiente del espacio intermembrana es, por lo tanto, similar al del citoplasma con respecto a los iones y a las moléculas pequeñas. La membrana externa posee receptores para las proteínas y los polipéptidos que se translocan en el espacio intermembrana. También contiene varias enzimas, como la fosfolipasa A2, monoaminooxidasa y acetilcoenzima A (CoA) sintetasa.
- **Membrana mitocondrial interna.** El MET revela que esta membrana es más delgada que la membrana mitocondrial externa. Está organizada en numerosas **crestas** (pliegues) que incrementan en forma significativa el área de superficie de la membrana interna (v. fig. 2-37). Estos pliegues se proyectan hacia la matriz que compone el compartimento interno del orgánulo. En algunas células que participan en el metabolismo de los esteroides, la membrana interna puede formar evaginaciones tubulares o vesiculares en la matriz. La membrana interna es rica en el fosfolípido **cardiolipina**, que la torna impermeable a los iones. La membrana que forman las crestas contiene proteínas que cumplen tres funciones principales: llevar a cabo las **reacciones de oxidación** de la cadena respiratoria de transporte de electrones, **sintetizar ATP** y **regular el transporte** de metabolitos hacia dentro y hacia fuera de la matriz. Las enzimas para **sintetizar ATP** están unidas a la membrana interna y proyectan componentes hacia la matriz (fig. 2-37, recuadro). Con el MET, estas enzimas aparecen como estructuras con forma de raqueta de tenis denominadas **partículas elementales**. El diámetro de las porciones dilatadas de estas partículas mide cerca de 10 nm y contienen enzimas que realizan la fosforilización oxidativa, la cual genera ATP.
- **Espacio intermembrana.** Este espacio se ubica entre las membranas interna y externa y contiene enzimas específicas que utilizan el ATP generado en la membrana interna. Estas enzimas inluyen la creatina cinasa, la adenilato cinasa y el **citocromo *c***. Este último es un factor importante en el inicio de la apoptosis (v. pág. 100).
- **Matriz.** La matriz mitocondrial está rodeada por la membrana mitocondrial interna y contiene las enzimas solubles del **ciclo del ácido cítrico (ciclo de Krebs)** y las enzimas involucradas en la **β-oxidación de los ácidos grasos**. Los productos principales de la matriz son CO_2 y NADH reducido, que es la fuente de electrones para la cadena de transporte electrónico. Las mitocondrias contienen *gránu-*

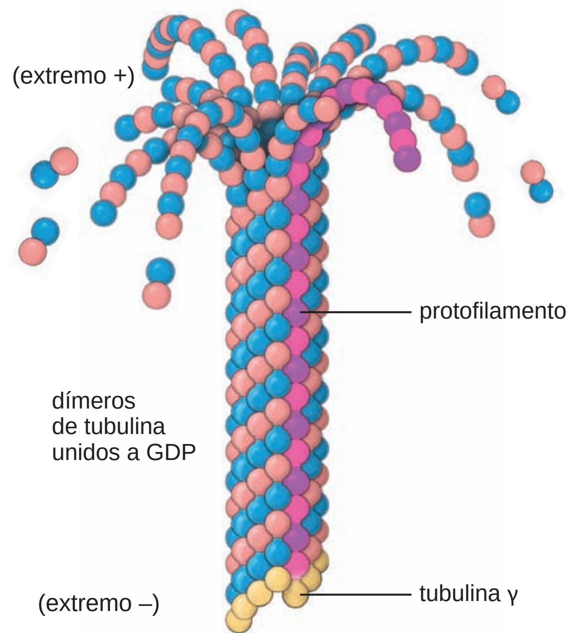


FIGURA 2-40 ▲ Despolimerización de microtúbulos. Los microtúbulos son estructuras dinámicas que participan en el proceso de remodelación constante conocido como inestabilidad dinámica. Estas estructuras se alargan por la adición (polimerización) de los dímeros de tubulina unidos a GTP y después, de forma repentina, se reducen por la eliminación (despolimerización) de los dímeros de tubulina que hidrolizan GTP. Los dímeros de tubulina unidos a GDP son propensos a la despolimerización a través de la pérdida de interacciones laterales entre sí. Nótese la disposición de dímeros de tubulina en un único protofilamento resaltado en *rosa*.

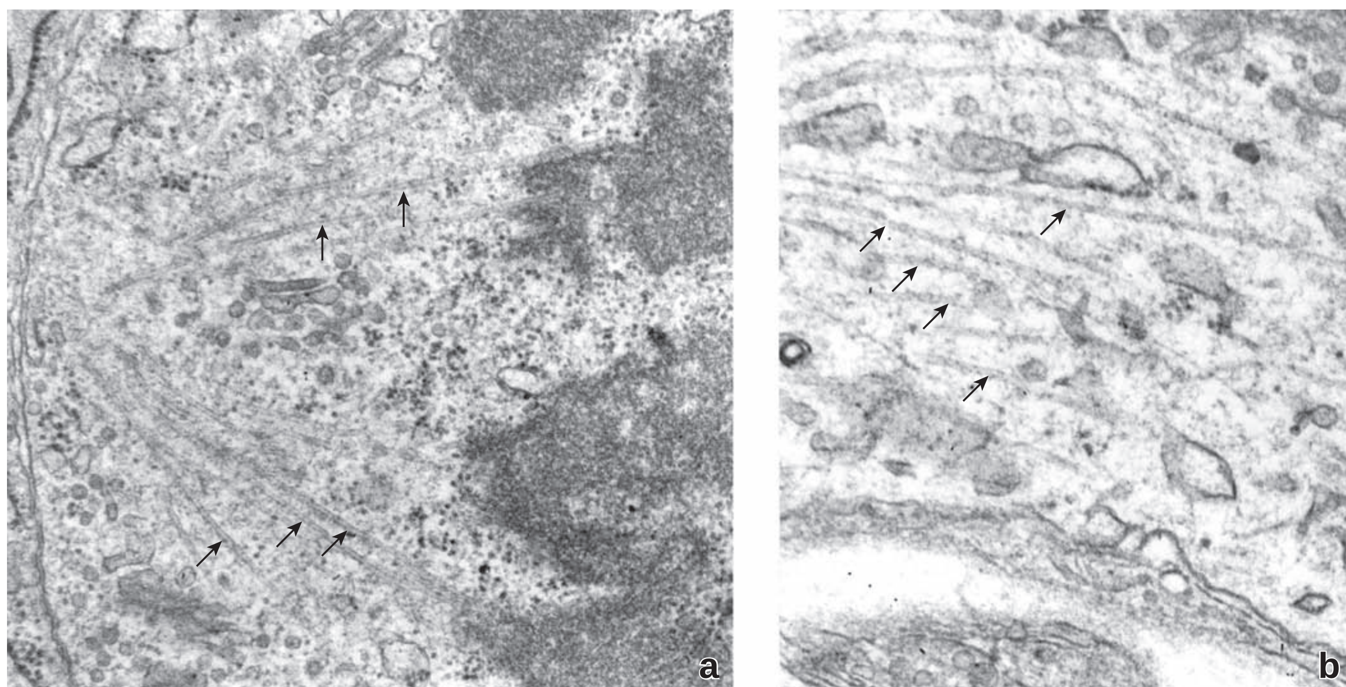


FIGURA 2-41 ▲ Fotomicrografías electrónicas de microtúbulos. a. La fotomicrografía muestra microtúbulos (*flechas*) de un huso mitótico en una célula en división. A la derecha, los microtúbulos están adheridos a los cromosomas. 30 000 X. **b.** Fotomicrografía de microtúbulos (*flechas*) en el axón de una neurona. En ambas células, los microtúbulos se observan en una silueta longitudinal. 30 000 X.

los matriciales densos que almacenan CA^{2+} y otros cationes divalentes y trivalentes. Estos gránulos aumentan su cantidad y tamaño cuando se incrementa la concentración de cationes divalentes (y trivalentes) en el citoplasma. Las mitocondrias pueden acumular cationes contra su gradiente de concentración. Por lo tanto, además de la producción de ATP, las mitocondrias también regulan la concentración de ciertos iones de la matriz citoplasmática, una función que comparten con el REL. La matriz también contiene ADN mitocondrial, ribosomas y ARNt.

Las mitocondrias contienen el sistema de enzimas que genera ATP mediante el ciclo del ácido cítrico y de la fosforilación oxidativa.

Las mitocondrias generan ATP en una gran variedad de procesos metabólicos, incluyendo la fosforilación oxidativa, el ciclo del ácido cítrico y la β-oxidación de ácidos grasos. La energía generada en estas reacciones, que tienen lugar en la matriz mitocondrial, está representada por los iones de hidrógeno (H^+) derivados del NADH reducido. Estos iones manejan una serie de **bombas de protones** localizadas dentro de la membrana mitocondrial interna que transfiere H^+ desde la matriz hacia el espacio intermembrana (fig. 2-38). Estas bombas constituyen la **cadena de transporte de electrones** de las enzimas respiratorias (v. fig. 2-37). La transferencia de H^+ a lo largo de la membrana mitocondrial interna establece un **gradiente electroquímico de protones.** Este gradiente crea una **fuerza protón motriz grande** que provoca el movimiento de H^+ en favor de su gradiente electroquímico a través de una enzima voluminosa unida a la membrana, denominada **ATP sintasa**. La ATP sintasa proporciona un mecanismo a través de la membrana mitocondrial interna en el cual los iones de H^+ son utilizados para impulsar las reacciones energéticamente desfavorables para la síntesis de ATP. Este retorno de protones hacia la matriz mitocondrial se conoce como **acoplamiento quimiosmótico**. El ATP recién producido se transporta desde la matriz hacia el espacio intermembrana por la proteína intercambiadora de ATP/ADP impulsada por gradientes de voltaje, ubicada en la membrana mitocondrial

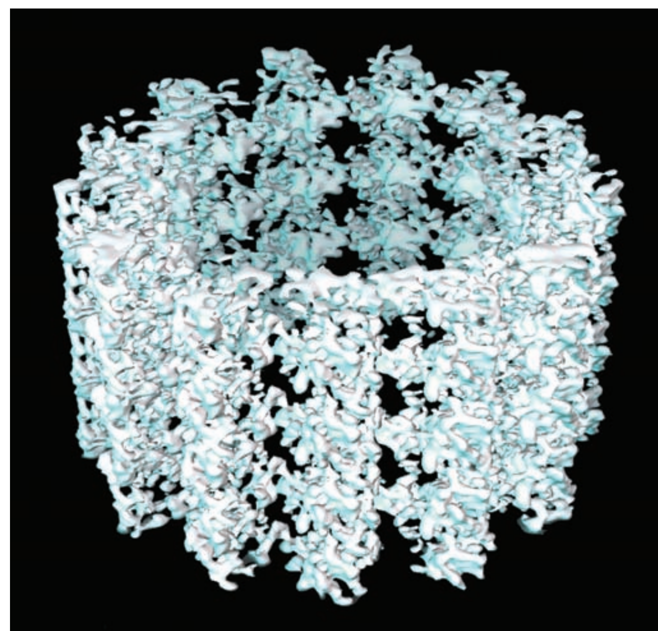


FIGURA 2-42 ▲ Reconstrucción tridimensional de un microtúbulo intacto. Esta imagen se obtuvo utilizando un microscopio crioelectrónico. Las imágenes tomográficas (de cortes seriados) de un microtúbulo hidratado congelado se recogieron y se reconstruyeron digitalmente con una resolución de 8 angstroms (Å). Con este aumento, se reconoce la estructura helicoidal de las moléculas de tubulina α. 3 250 000 X. (Gentileza del Dr. Kenneth Downing.)

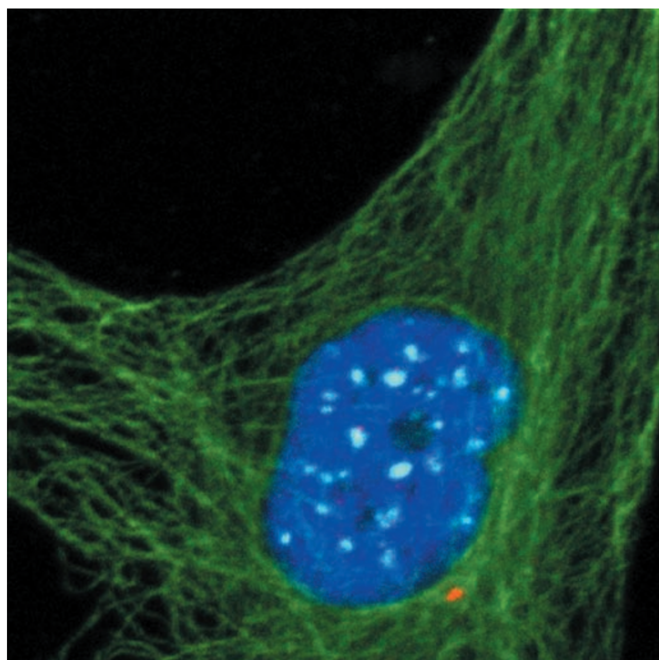


FIGURA 2-43 ▲ Tinción de microtúbulos con un colorante fluorescente. Esta imagen de inmunofluorescencia confocal muestra la organización de los microtúbulos dentro de una célula epitelial en un cultivo de tejido. En este ejemplo, el espécimen primero se inmunotiñó con tres anticuerpos primarios contra tubulina *(verde)*, centrina *(rojo)* y cinetocoros *(celeste)* y después se incubó con una mezcla de tres anticuerpos secundarios marcados con diferente colorante fluorescente, que reconocían los anticuerpos primarios. Los núcleos se tiñeron *(azul oscuro)* con una molécula fluorescente que se intercala en la hélice doble del ADN. Nótese que los microtúbulos tienen su foco en el MTOC o centrosoma *(rojo)*, ubicado junto al núcleo. La célula está en la fase S del ciclo celular, como lo indica la presencia tanto de grandes cinetocoros no duplicados como de pares más pequeños de cinetocoros duplicados. 3 000 X. (Gentileza de las Dras. Wilma L. Lingle y. Vivian A. Negron.)

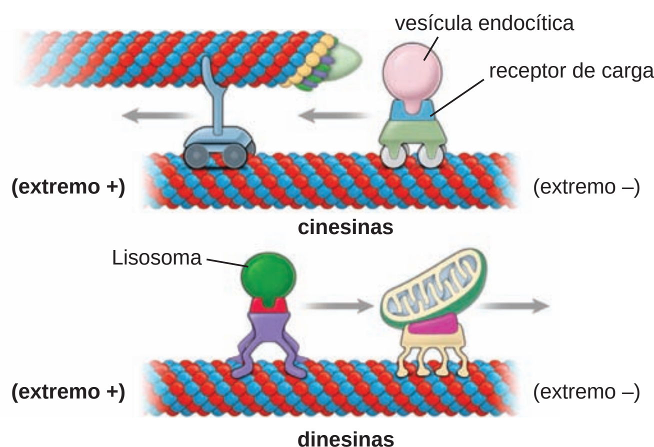


FIGURA 2-44 ▲ Proteínas moleculares motoras asociadas con los microtúbulos. Los microtúbulos sirven como guías para las proteínas moleculares motoras. Estas proteínas motoras asociadas con microtúbulos impulsados por ATP se adhieren a las estructuras móviles (como los orgánulos) que las arrastran a lo largo de una vía tubular. Se han identificado dos tipos de motores moleculares: las dineinas, que se mueven a lo largo de los microtúbulos hacia su extremo negativo (-) (es decir, hacia el centro de la célula) y las cinesinas que se mueven hacia el extremo positivo (+) (es decir, hacia la periferia celular).

interna. Desde aquí, el ATP abandona la mitocondria a través de conductos aniónicos dependientes de voltaje en la membrana externa para ingresar al citoplasma. Al mismo tiempo, el ADP producido en el citoplasma, ingresa con rapidez en la mitocondria para ser recargado.

Varios **defectos mitocondriales** se relacionan con defectos en las enzimas que producen ATP. Los tejidos metabólicamente activos que usan grandes cantidades de ATP, como las células musculares y neuronas, son los más afectados. Por ejemplo, la **epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF)** se caracteriza por debilidad muscular, ataxia, convulsiones e insuficiencias cardíaca y respiratoria. El examen microscópico del tejido muscular de pacientes afectados, muestra aglomeraciones de mitocondrias anómalas que imparte el aspecto rasgado de las fibras musculares rojas. La MERRF es causada por una mutación del gen que codifica el ARNt para la lisina en el ADN mitocondrial. Este defecto produce dos complejos anómalos en la cadena de transporte de electrones de las enzimas respiratorias que afectan a la producción de ATP.

Las mitocondrias sufren cambios morfológicos relacionados con su estado funcional.

Los estudios realizados con MET muestran las mitocondrias en dos configuraciones bien definidas. En la **configuración ortodoxa,** las crestas son prominentes y el compartimento de la matriz ocupa una gran parte del volumen mitocondrial total. Esta configuración corresponde a un *bajo nivel* de fosforilación oxidativa. En la **configuración condensada**, las

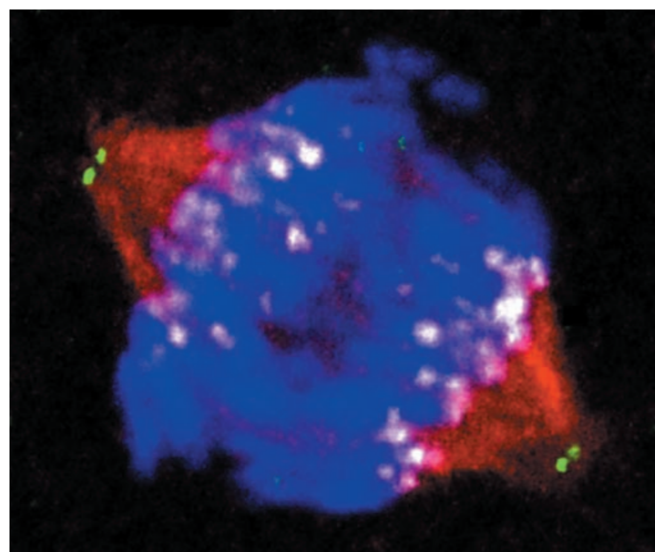


FIGURA 2-45 ▲ Distribución de una proteína motora de tipo cineína en el huso mitótico. Esta imagen de inmunofluorescencia confocal muestra una célula epitelial de una glándula mamaria durante la anafase de mitosis. Cada polo del huso mitótico contiene dos centríolos *(verde)*. Una molécula de tipo cinesina específica de la mitosis llamada Eg5 *(roja)* se asocia con el subgrupo de microtúbulos del huso mitótico que conecta los cinetocoros *(blanco)* a los polos del huso. La acción motora de la Eg5 es necesaria para separar las cromátides hermanas *(azul)* en las células hijas. En primer lugar esta célula se inmunotiñó con tres anticuerpos primarios contra: Eg5 *(rojo)*, centrina *(verde)* y cinetocoros *(blanco)* y después se incubó con tres anticuerpos secundarios marcados con diferente colorante fluorescente, que reconocen los anticuerpos primarios. Los cromosomas se tiñeron con una molécula fluorescente que se intercala en la hélice doble del ADN. 3 500 X. (Gentileza de las Dras. Wilma L. Lingle y Vivian A. Negron.)

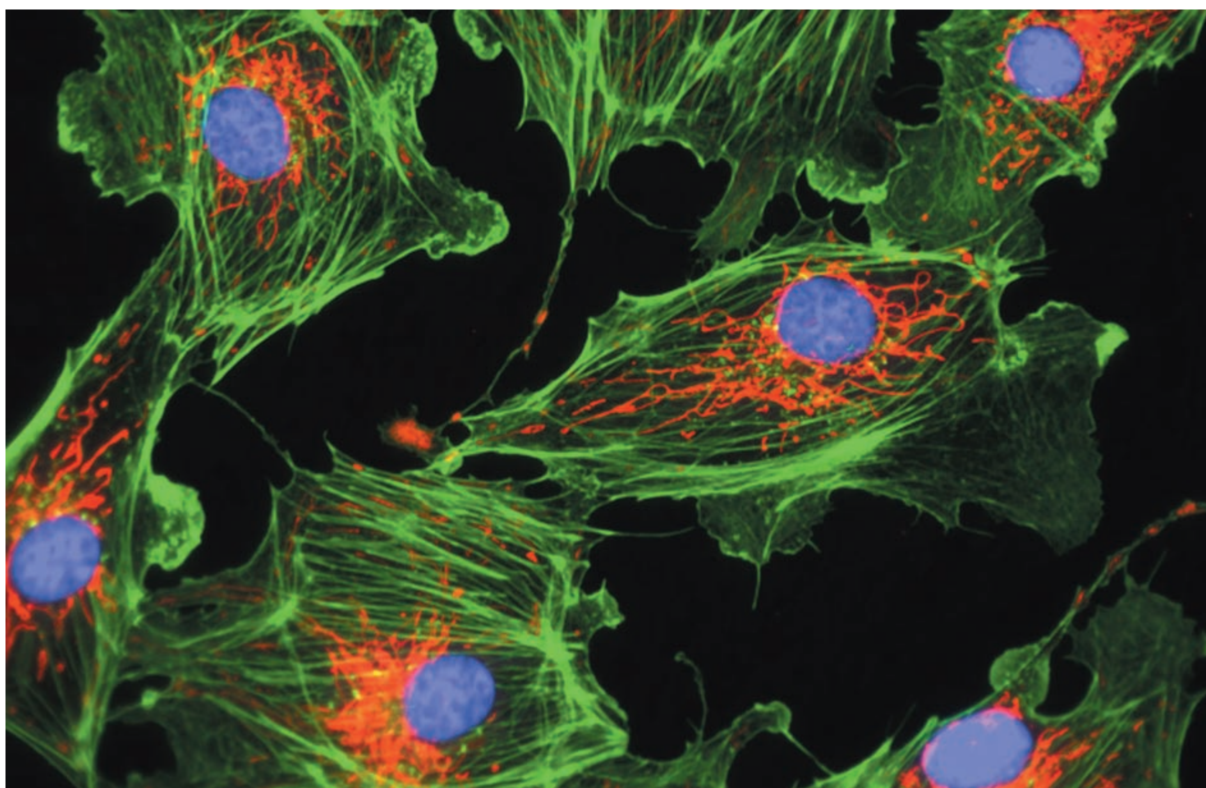


FIGURA 2-46 ▲ Distribución de los filamentos de actina en células endoteliales de la arteria pulmonar de cultivo. Las células se fijaron y se tiñeron con falacidina NDB conjugada con el colorante fluoresceína. La falacidina se une a los filamentos de actina y los estabiliza, lo que evita su despolimerización. Obsérvese la acumulación de filamentos de actina en la periferia de la célula justo por debajo de la membrana plasmática. Estas células también se tiñeron con dos colorantes adicionales: uno selectivo para mitocondrias (es decir, Mito Tracker Red) que permite la visualización de la mitocondria (***rojo***) en el medio de la célula y DAPI, que reacciona con el ADN y exhibe una fluorescencia azul sobre el núcleo. 3 000 X. (Gentileza de Molecular Probes, Inc., Eugene, OR.)

crestas no se identifican con facilidad, la matriz se concentra y reduce su volumen y el espacio intermembrana aumenta hasta alcanzar el 50 % del volumen total. Esta configuración corresponde a un nivel alto de fosforilación oxidativa.

Las mitocondrias deciden si la célula vive o muere.

Los estudios experimentales indican que las mitocondrias perciben el estrés celular y son capaces de decidir si la célula vive o muere mediante el inicio de la **apoptosis** (muerte celular programada). El fenómeno principal en la muerte celular generada por las mitocondrias es la liberación del citocromo c desde el espacio intermembrana mitocondrial hacia el citoplasma celular. Este evento, regulado por la familia de **proteínas Bcl-2** (v. pág. 100), inicia la cascada de reacciones enzimáticas proteolíticas que conduce a la apoptosis.

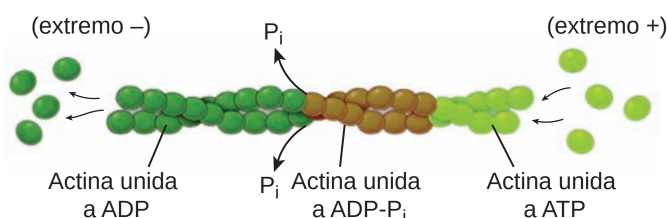


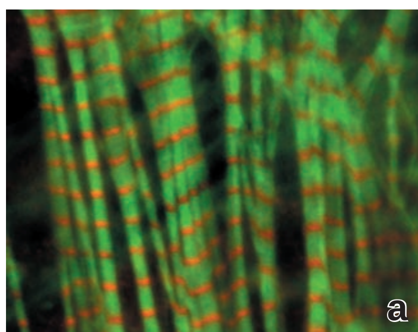
FIGURA 2-47 ▲ Polimerización de los filamentos de actina. Los filamentos de actina son estructuras polarizadas. Su extremo de crecimiento rápido se reconoce como *plus* (+) o barbado; el extremo de crecimiento lento se reconoce como extremo *minus (-) o puntiagudo*. El proceso dinámico de la polimerización de la actina necesita energía en la forma de una molécula de ATP, que se hidroliza a ADP después de que una molécula de actina-G se incorpora en el filamento. Los grupos fosfato no se liberan en forma inmediata; por lo tanto, en el filamento puede detectarse una forma transitoria de actina unida a ADP-Pi .

Peroxisomas (microcuerpos)

Los peroxisomas son orgánulos limitados por membrana que contienen enzimas oxidativas.

Los **peroxisomas (microcuerpos)** son orgánulos esféricos pequeños (0,5 mm de diámetro), limitados por membrana, que contienen **enzimas oxidativas**, en particular catalasa y otras peroxidasas. Prácticamente todas las enzimas oxidativas producen **peróxido de hidrógeno (H_2O_2)** como un producto de la reacción oxidativa. El peróxido de hidrógeno es una sustancia tóxica. La catalasa, que siempre está presente en los peroxisomas, regula con precisión el contenido celular de peróxido de hidrógeno y lo degrada para proteger la célula. Además, los peroxisomas contienen D- aminoácido oxidasas, enzimas de la β-oxidación y varias otras enzimas.

Las enzimas oxidativas son particularmente importantes en las células hepáticas (hepatocitos), donde realizan varios procesos de desintoxicación. Los peroxisomas de los hepatocitos se encargan de la desintoxicación del alcohol ingerido, mediante su conversión en acetaldehído. **La β-oxidación de los ácidos grasos** también es una importante función de los peroxisomas. En algunas células, la oxidación peroxisómica de los ácidos grasos puede igualar a la de las mitocondrias.



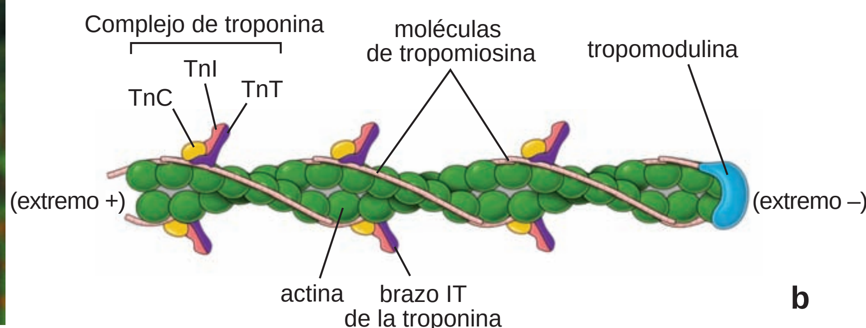


FIGURA 2-48 ▲ Organización y estructura de los filamentos finos en las células cardíacas. a. Fotomicrografía inmunofluorescente de un miocito cardíaco de pollo para identificar actina (verde) y mostrar los filamentos finos y para detectar tropomodulina (rojo) y mostrar la ubicación de los extremos de crecimiento lento (-) de estos filamentos. La tropomodulina aparece como estriaciones regulares debido a las longitudes y los alineamientos uniformes de los filamentos finos en los sarcómeros. 320 X. (Gentileza de los Drs. Velia F. Fowler y Ryan Littlefield). **b.** Diagrama de un filamento fino. La polaridad de un filamento fino está indicada por el extremo de crecimiento rápido (+) y el extremo de crecimiento lento (-). Para mayor claridad, sólo se muestra un segmento del filamento total. La tropomodulina se une a la actina y a la tropomiosina en el extremo de crecimiento lento (-). El complejo de troponina se une a cada molécula de tropomiosina cada siete monómeros de actina a lo largo del filamento fino. (Gentileza de los Drs. Velia F. Fowler y Ryan Littlefield.)and Ryan Littlefield.)

Las proteínas contenidas en la luz y en la membrana de los peroxisomas se sintetizan en los ribosomas citoplasmáticos y se importan hacia el orgánulo. Una proteína destinada a los peroxisomas debe tener una **señal de localización peroxisómica** unida a su extremo carboxiterminal.

Si bien son más abundantes en las células hepáticas y renales, los peroxisomas se encuentran también en la mayor parte de los tipos celulares. La cantidad de peroxisomas presente en una célula se incrementa en respuesta a la dieta, a los fármacos y a la estimulación hormonal. En la mayoría de los animales, pero no en los seres humanos, los peroxisomas también contienen urato oxidasa (uricasa), la que con frecuencia aparece como una **inclusión cristaloide (nucleoide)** característica.

Diversos trastornos metabólicos humanos son causados por la incapacidad de importar **proteínas peroxisómicas** al orgánulo como consecuencia de una señal de localización peroxisómica defectuosa o de defectos en su receptor. Varios trastornos graves están asociados con peroxisomas no funcionales. En la enfermedad hereditaria más frecuente relacionada con peroxisomas no funcionales, el **síndrome de Zellweger**, que conduce a una muerte precoz, los peroxisomas pierden su capacidad para funcionar debido a la carencia de las enzimas necesarias. El trastorno es causado por una mutación en el gen que codifica el receptor para la señal de localización del peroxisoma que no reconoce la señal Ser-Lys-Leu en el extremo carboxiterminal de las enzimas destinadas a los peroxisomas. Hasta el momento, los tratamientos para los trastornos peroxisómicos no han sido satisfactorios.



ORGÁNULOS NO MEMBRANOSOS

Microtúbulos

Los microtúbulos son tubos huecos, rígidos y no ramificados de proteínas polimerizadas que pueden armarse y desarmarse con la misma rapidez. En general, los microtúbulos se encuentran en el citoplasma, donde se originan a partir del centro organizador de microtúbulos (MTOC). Se desarrollan a partir del MTOC ubicado cerca del núcleo y se extienden hacia la periferia celular. Los microtúbulos también están presentes en los cilios y en los flagelos, donde forman el axonema y su cuerpo basal de anclaje; en los centriolos y el huso mitótico; y en los procesos de elongación de la célula, como aquellos en los axones en crecimiento.

Los microtúbulos intervienen en muchas funciones celulares esenciales:

- Transporte vesicular intracelular (p. ej. desplazamiento de vesículas secretoras, endosomas y lisosomas). Los microtúbulos crean un sistema de conexiones dentro de la célula, con frecuencia comparado con las vías del ferrocarril que se originan en la estación central, a lo largo de las cuales ocurren los desplazamientos vesiculares.
- Movimiento de los cilios y flagelos.
- Unión de los cromosomas con el huso mitótico y sus movimientos durante la mitosis y la meiosis.
- Elongación y desplazamiento celular (migración).
- Mantenimiento de la forma celular, en particular su asimetría.

Los microtúbulos son estructuras poliméricas alargadas compuestas por partes iguales de tubulina α y tubulina β.

Los **microtúbulos** tienen un diámetro de 20 nm a 25 nm. Su pared tiene un espesor aproximado de 5 nm y consiste en 13 **moléculas globulares diméricas de la proteína tubulina** dispuestos en forma circular. El dímero de tubulina tiene un peso molecular de 110 kDa y se forma a partir de una molécula de tubulina α y una de tubulina β, cada una de ellas con un peso molecular de 55 kDa (fig. 2-39). Los dímeros se polimerizan extremo con extremo y cabeza con cola; la molécula α de un dímero se une con la molécula β del siguiente dímero en un patrón de repetición. Los contactos longitudinales entre los dímeros los ligan en una estructura lineal denominada **protofilamentos**.

La periodicidad axial que se observa a lo largo de los dímeros de 5 nm de diámetro corresponde a la longitud de las moléculas proteicas. Un segmento corto de 1 μm de microtúbulo contiene alrededor de 16 000 dímeros de tubulina

Los microtúbulos crecen a partir de anillos de tubulina γ dentro del MTOC que sirve como sitio de nucleación para cada microtúbulo.

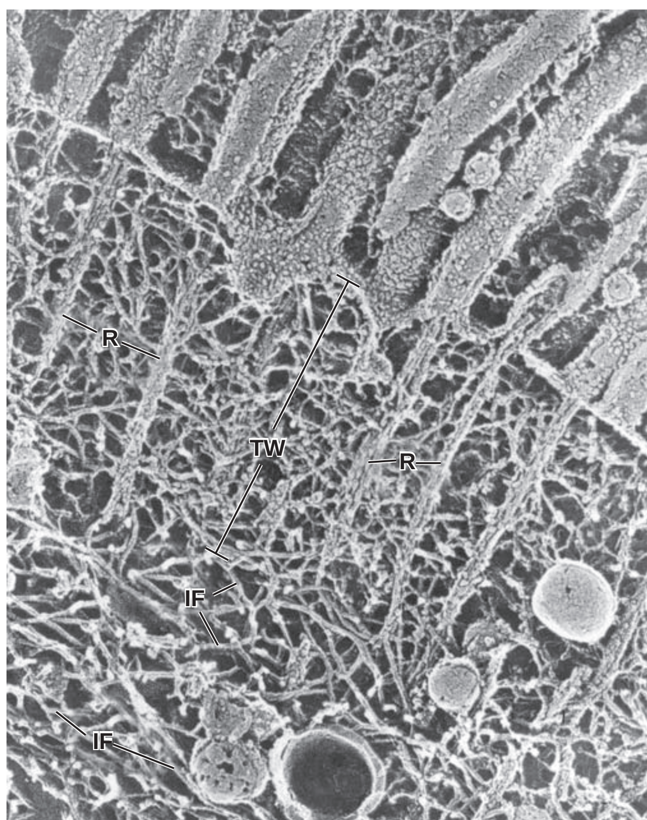


FIGURA 2-49 ▲ Fotomicrografía electrónica de la región apical de una célula epitelial demostrando la presencia de filamentos intermedios. Esta fotomicrografía electrónica, obtenida mediante la técnica de congelación rápida y grabado profundo, muestra la red terminal *(TW)* de una célula epitelial y los filamentos intermedios subyacentes *(IF)*. Los largos manojos rectos de filamentos de actina o raicillas *(R)* que se extienden desde las microvellosidades establecen uniones cruzadas con una densa red de filamentos de actina que contiene abundantes proteínas fijadoras de actina. La red de filamentos intermedios puede observarse por debajo de la red terminal al que se fijan los filamentos de actina de las microvellosidades. 47 000 X. (Reproducido con autorización de Hirokawa N, Keller TC 3rd, Chasan R, Mooseker MS. Mechanism of brush border contractility studied by the quick-freeze, deep-etch method. J Cell Biol 1983;96:1325–1336.)

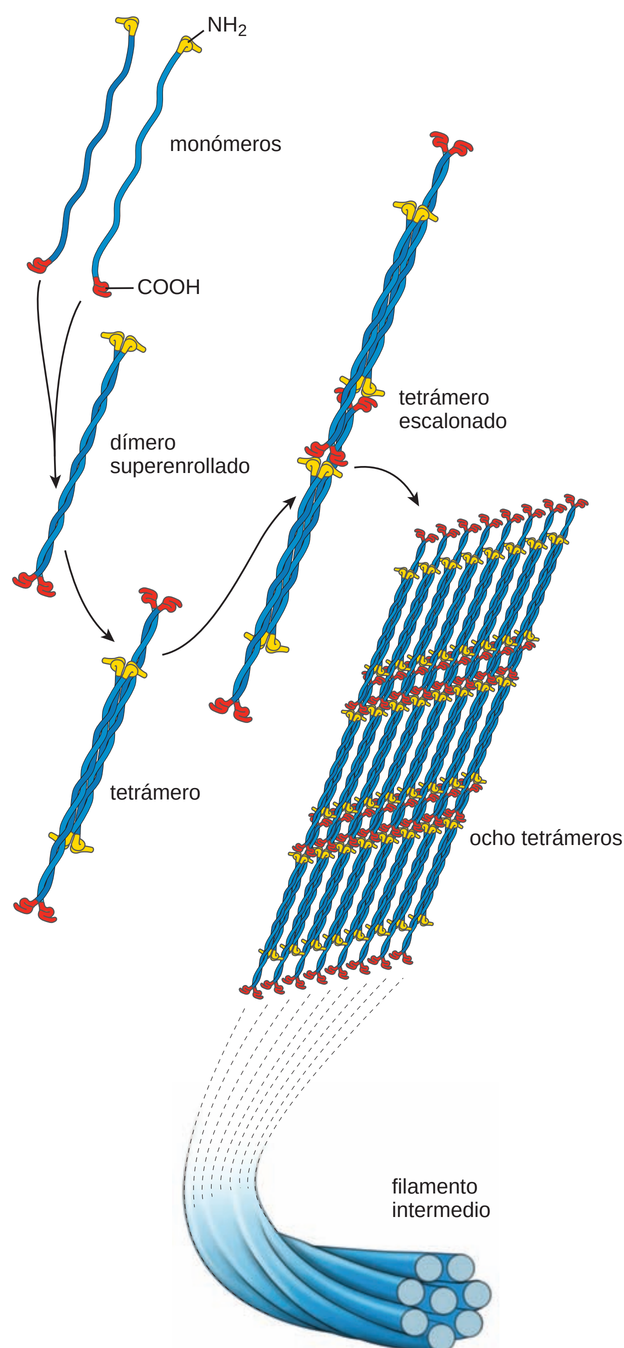


FIGURA 2-50 ▲ Polimerización y estructura de los filamentos intermedios. Los filamentos intermedios se autoensamblan a partir de un par de monómeros que se enroscan entre sí de modo paralelo para formar un dímero estable. Dos dímeros superenrollados se enroscan entre sí de modo antiparalelo para generar un tetrámero escalonado de dos dímeros superenrollados. Este tetrámero forma la unidad no polarizada de los filamentos intermedios. Cada tetrámero, que actúa como una unidad individual, se alinea a lo largo del eje del filamento y se une al extremo libre de la estructura en proceso de alargamiento. Esta matriz helicoidal escalonada se estabiliza adicionalmente por medio de interacciones ligadoras laterales entre tetrámeros contiguos.

La formación de microtúbulos puede rastrearse hasta centenares de **anillos de tubulina γ** que son parte integral del MTOC y funcionan como plantillas para el correcto armado de los microtúbulos. Los dímeros de tubulina α y tubulina β, se añaden al anillo de tubulina γ, extremo con extremo. El modelo más simple utilizado en el pasado describió el armado de microtúbulos como un proceso de adición de dímeros de tubulina uno a uno con el extremo con crecimiento de un microtúbulo completamente formado. Sin embargo, una gran cantidad de estudios experimentales que utilizan la microscopia crioelectrónica demostró que el armado inicial ocurre a partir de una lámina curvada hecha de dímeros de tubulina, la que a su vez se cierra en un tubo en el extremo con crecimiento del microtúbulo (v. fig. 2-39).

La polimerización de los dímeros de tubulina requiere la presencia de **guanosina trifosfato (GTP)** y **Mg^{2+}**. Cada molécula de tubulina fija GTP antes de incorporarse en el microtúbulo en formación. Los dímeros de tubulina que contienen GTP presentan una conformación que favorece las fuertes interacciones laterales entre los dímeros que dan como resultado la polimerización. En algún punto, la GTP es hidrolizada a guanosina difosfato (GDP).

Como consecuencia de este patrón de polimerización, los microtúbulos son estructuras polares dado que todos los dímeros en cada protofilamento tienen la misma orientación. Cada microtúbulo posee un **extremo sin crecimiento (-)** que corresponde a la tubulina α; en la célula, suele estar incluido

en el MTOC y con frecuencia se estabiliza mediante proteínas de casquete (v. fig. 2-39). El **extremo con crecimiento (+)** de los microtúbulos corresponde a la tubulina β y se alarga hacia la periferia celular. Los dimeros de tubulina se disocian de los microtúbulos en forma continua, lo que provee una reserva de dímeros de tubulina libres en el citoplasma. Esta

TABLA 2-3 Clasificación de filamentos intermedios, su distribución y algunas enfermedades asociadas

Tipo de proteína	Peso Molecular (kDa)	Ubicación	Ejemplos de enfermedades asociadas
Clase 1 y 2: queratinas			
Citoqueratinas ácidas	40–64	Todas las células epiteliales	Epidermólisis ampollar simple
Citoqueratinas básicas	52–68	Todas las células epiteliales	Trastornos queratodérmicos causados por mutaciones de queratina Distrofia corneana de Meesman
Clase 3: vimentina y seudovimentina			
Vimentina	55	Células de origen mesenquimático (como las células endoteliales, los miofibroblastos, algunas células del músculo liso) y algunas células de origen neuroectodérmico	Miopatía relacionada con la desmina (DRM) Miocardiopatía dilatada Enfermedad de Alexander Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
Desmina	53	Células músculares; se copolimeriza con nestina, sinemina y paranemina	
Proteina ácida fibrilar glial (GFAP)	50–52	Células gliales (sobre todo, astrocitos y en menor medida, células ependimarias), células de Schwann, células gliales entéricas, células satélite de ganglios sensitivos y pituicitos	
Periferina	54	Neuronas periféricas	
Clase 4: neurofilamentos			
Neurofilamento L (NF-L)	68	Neuronas; se copolimerizan con NF-M o NF-H	Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth Enfermedad de Parkinson
Neurofilamento M (NF-M)	110	Neuronas; se copolimerizan con NF-L	
Neurofilamento H (NF-H)	130	Neuronas; se copolimerizan con NF-L	
Nestina	240	Células madre neurales, algunas células de origen neuroectodérmico, células musculares; se copolimeriza con desmina	
Internexina	68	Neuronas	
Sinemina α/βa	182	Células musculares; se copolimerizan con desmina	
Sincoilina	64	Células musculares	
Paranemina	178	Células musculares; se copolimeriza con desmina	
Clase 5: láminas			
Lámina A/C[b]	62–72	Núcleo de todas las células nucleadas	Distrofia muscular de Emery-Dreyfuss
Lámina B	65–68	Núcleo de todas las células nucleadas	Distrofia muscular de las cinturas
Class 6: Beaded Filaments			
Faquinina (CP49)[c]	49	Células del cristalino del ojo Se copolimeriza con filesina	Cataratas de inicio juvenil Cataratas congénitas
Filesina (CP115)	115	Células del cristalino del ojo Se copolimeriza con faquinina	

[a]SLa sinemina α y la sinemina β representan dos transcritos alternativos del gen DMN.

[b] La lámina C es un producto de corte y empalme de la lámina A.

[c] El peso molecular del heterodímero de filesina/faquinina es de 131 kDa.

reserva está en equilibrio con la tubulina polimerizada en los microtúbulos; por lo tanto, la polimerización y la despolimerización están en equilibrio. El equilibrio puede desviarse hacia el lado de la despolimerización por la exposición de la célula o de los microtúbulos aislados a temperaturas bajas o a presión alta. La exposición repetida a temperaturas altas y bajas alternadas es el fundamento de la técnica de purificación de la tubulina y los microtúbulos. La velocidad de la polimerización o despolimerización también puede modificarse por la interacción con **proteínas asociadas a microtúbulos (MAP)** específicas. Estas proteínas, como las MAP 1, 2, 3, y 4, MAP-τ, y TOGρ, regulan el armado de los microtúbulos y los fijan a orgánulos específicos. Las MAP también son responsables de la existencia de poblaciones estables de microtúbulos no despolimerizados en la célula, como los que se encuentran en los cilios y los flagelos.

La longitud de los microtúbulos cambia dinámicamente a medida que se añaden o se extraen los dímeros de tubulina en un proceso de inestabilidad dinámica.

Los **microtúbulos** de células de cultivo que se observan con videomicroscopía en tiempo real, parecen crecer sin cesar hacia la periferia celular por adición (polimerización) de dímeros de tubulina y luego contraerse súbitamente hacia el MTOC por extracción (despolimerización) de dímeros de tubulina (fig. 2-40). Este proceso de remodelado constante, conocido como **inestabilidad dinámica**, está ligado a un patrón de hidrólisis de GTP durante el proceso de armado y desarmado del microtúbulo. Los dímeros de tubulina unidos a GTP en el extremo con crecimiento (+) del microtúbulo lo protegen de su desarmado. En cambio, los dimeros de tubulina unidos a GDP son propensos a la despolimerización que conduce a un rápido desarmado del microtúbulo y a su contracción. Durante el desarmado, los dímeros de tubulina unidos a GDP pierden su interacción lateral y los protofilamentos de los dímeros de tubulina se enrollan alejándose del extremo del microtúbulo y producen lo que se denomina "extremos partidos" (v. fig. 2-40). El proceso de cambio de un microtúbulo en crecimiento a uno en contracción suele recibir el nombre de **catástrofe microtubular.**

El MTOC puede compararse con un camaleón al alimentarse, el cual dispara su larga lengua proyectable para hacer contacto con el posible alimento. Después, el camaleón retrae su lengua otra vez hacia su boca y repite este proceso hasta que tiene éxito en la obtención del alimento. La misma estrategia de "disparar" microtúbulos dinámicos desde el MTOC hacia la periferia celular y posteriormente retraerlos, permite que los microtúbulos investiguen el citoplasma. Cuando el microtúbulo disparado encuentra factores de estabilización (como las MAP), es capturado y cambia su comportamiento dinámico. Este **proceso de estabilización selectiva** permite que la célula establezca un sistema organizado de microtúbulos que vinculan orgánulos y estructuras periféricas con el MTOC.

Como ya se mencionó, la asociación de un microtúbulo con las MAP (p.ej., dentro del axonema de un cilio o de un flagelo) bloquea con eficacia esta inestabilidad dinámica y estabiliza los microtúbulos. En ciertas células, como las neuronas, algunos microtúbulos que se nuclean en el MTOC pueden liberarse por la acción de una **proteína que desensambla microtúbulos** denominada **katanina**. Los polímeros de microtúbulos cortos e independientes son entonces transportados a lo largo de los microtúbulos existentes por proteínas moleculares motoras como las cinesinas.

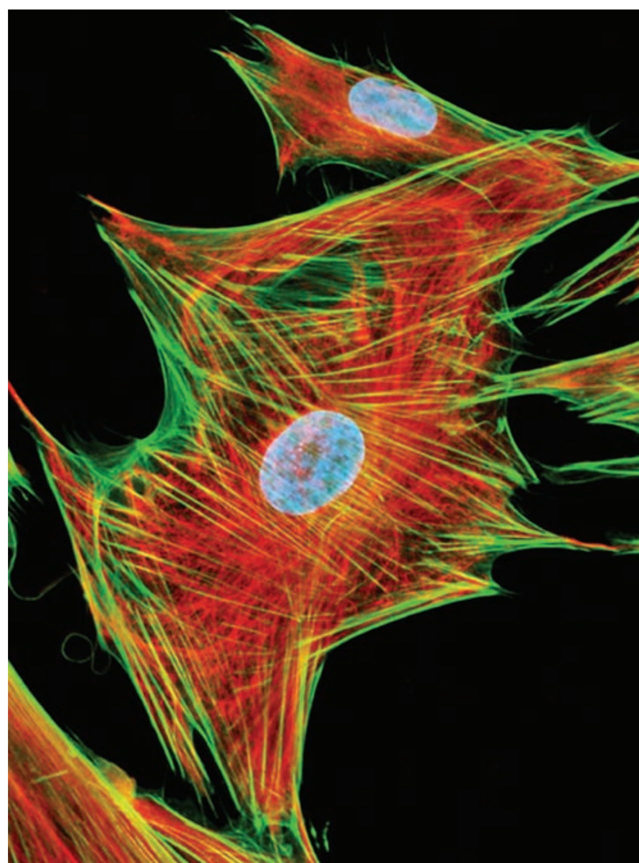


FIGURA 2-51 ▲ Distribución de los filamentos intermedios en fibroblastos pulmonares fetales humanos. En la fotomicrografía, se muestra la distribución de vimentina *(rojo)* y filamentos de actina *(verde)* en un cultivo de fibroblastos de un pulmón fetal humano. La vimentina es una proteína de filamento intermedio expresada en todas las células de origen mesenquimático. En fibroblastos de cultivo, los filamentos de vimentina se ven en el centro del citoplasma celular, mientras que los filamentos de actina se agrupan principalmente cerca de la superficie celular. La imagen inmunofluorescente se obtuvo utilizando técnicas de inmunofluorescencia indirecta en las que los filamentos de vimentina fueron tratados con anticuerpos primarios antivimentina de ratón, seguidos por anticuerpos secundarios antirratón de cabra conjugados con el colorante fluorescente rojo Texas. Los filamentos de actina recibieron una coloración de contraste con faloidina conjugada con un colorante fluorescente verde. Los núcleos se tiñeron de azul con colorante fluorescente de Hoechst. 3 500 X. (Reproducido con autorización de Michael W. Davidson, Florida State University.)

La estructura y la función de los microtúbulos en la mitosis y en los cilios y flagelos se describen más adelante en este capítulo y en el capítulo 5.

Los microtúbulos pueden verse con una gran variedad de métodos de imagen.

El microscopio electrónico es una herramienta esencial para examinar la estructura y función tanto de los microtúbulos aislados *in vitro* como de los microtúbulos *in vivo* dentro del citoplasma celular. Los microtúbulos pueden verse con rapidez con el MET como se muestra en la figura 2-41. Las imágenes de alta resolución de los microtúbulos se han obtenido con el microscopio crioelectrónico con la contribución de la reconstrucción tomográfica de su estructura molecular única

(fig. 2-42). Además, las imágenes de alta resolución de los microtúbulos también pueden obtenerse utilizando un microscopio de fuerza atómica. En el pasado, los microtúbulos se observaban con el microscopio óptico mediante el uso de tinciones especiales, polarización u ópticas de contraste de fase. En la actualidad, los microtúbulos pueden distinguirse con facilidad de otros componentes del citoesqueleto celular, incluso con el microscopio óptico de resolución limitada, mediante el uso de métodos inmunocitoquimicos que utilizan anticuerpos contra la tubulina conjugados con colorantes fluorescentes (fig. 2-43).

El movimiento de los orgánulos intracelulares es generado por proteínas moleculares motoras asociadas con microtúbulos.

En las actividades celulares que involucran el movimiento de orgánulos y otras estructuras citoplasmáticas, como vesículas de transporte, mitocondria y lisosomas, los microtúbulos sirven como guías hacia sus destinos correctos. Las **proteínas moleculares motoras** se adhieren a estos orgánulos o estructuras y los arrastran a lo largo de las guías microtubulares (fig. 2-44). La energía necesaria para el movimiento de arrastre deriva de la hidrólisis del ATP. Se han identificado dos familias de proteínas moleculares motoras que permiten el desplazamiento unidireccional:

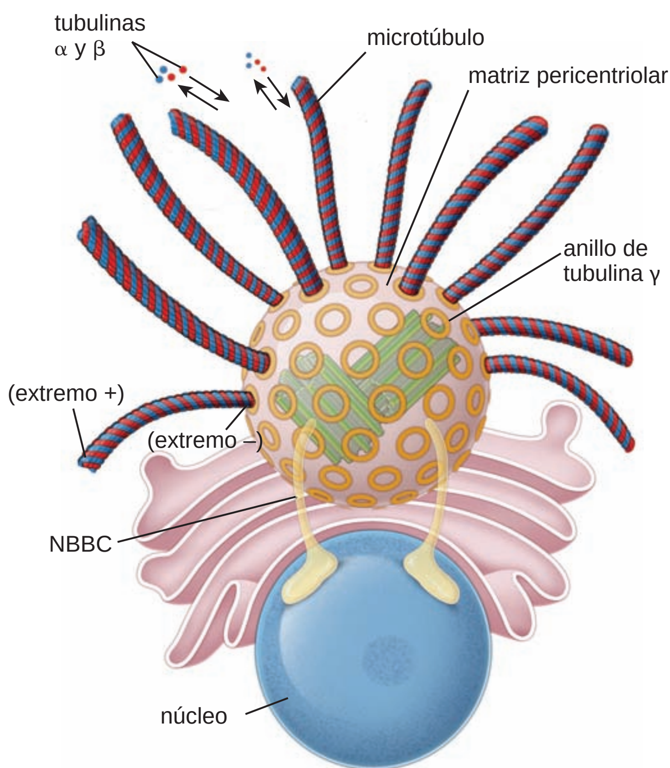


FIGURA 2-52 ▲ Estructura del MTOC. Este diagrama muestra la ubicación del MTOC en relación con el núcleo y el aparato de Golgi. En algunas especies, el MTOC está unido a la envoltura nuclear mediante una proteína contráctil, el conector núcleo- cuerpo basal *(NBBC)*. El MTOC contiene los centríolos y una matriz proteica amorfa con abundates anillos de tubulina γ. Cada anillo de tubulina γ sirve como sitio de nucleamiento para el crecimiento de un solo microtúbulo. Obsérvese que el extremo minus (-) del microtúbulo permanece unido al MTOC y el extremo plus (+) representa el extremo de crecimiento orientado hacia la membrana plasmática.

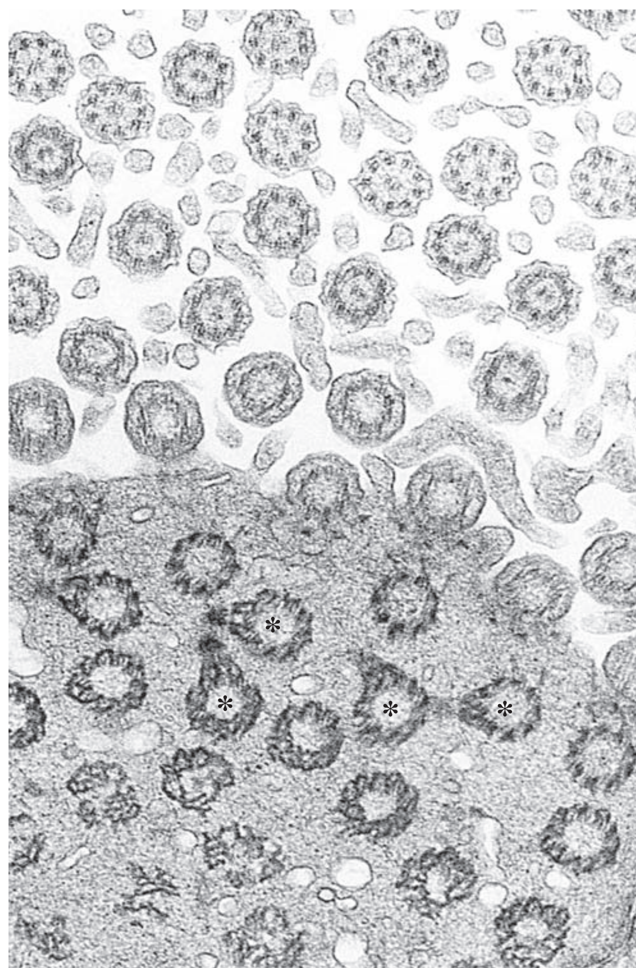


FIGURA 2-53 ▲ Cuerpos basales y Cilios. Esta fotomicrografía electrónica muestra los cuerpos basales y los cilios seccionados transversalmente, tal como aparecen en un corte oblicuo a través de la región apical de una célula ciliada de las vías respiratorias. Nótese la disposición de los microtúbulos de los cilios en un patrón 9 + 2, en la que nueve microtúbulos en la periferia de los cilios rodean dos microtúbulos centrales. Los cuerpos basales carecen del par tubular central. En varios cortes transversales, se puede observar que desde el cuerpo basal se proyecta lateralmente el pedículo basal (asteriscos). 28 000 X. (Gentileza de Patrice C. Abell-Aleff.)

- Las **dineínas** constituyen una familia de motores moleculares. Se desplazan sobre los microtúbulos **hacia su extremo minus (-)** (sin crecimiento). Por consiguiente, las **dineínas citoplasmáticas** son capaces de transportar orgánulos desde la periferia celular hacia el MTOC. Un miembro de la familia de las dineínas, la **dineína axonémica** está presente en los cilios y en los flagelos. Se encarga de producir el deslizamiento de un microtúbulo contra otro contiguo en el axonema, lo que permite su movimiento ciliar o flagelar.
- Las **cinesinas**, miembros de la otra familia, se desplazan sobre los microtúbulos **hacia su extremo plus (+)** (con crecimiento); por lo tanto, son capaces de desplazar orgánulos desde el centro celular hacia la periferia de la célula.

Tanto las dineínas como las cinesinas participan en la mitosis y en la meiosis. En estas actividades, las dineinas mueven los cromosomas a lo largo de los microtúbulos del huso mitótico. Las cinesinas participan al mismo tiempo en el movimiento de los microtúbulos polares. Estos microtúbulos se

CUADRO 2-2 Correlación clínica: anomalías de microtúbulos y filamentos

Las anomalías relacionadas con la organización y la estructura de los microtúbulos, actina y filamentos intermedios son la causa de una gran variedad de trastornos patológicos. Estas anomalías conducen a defectos en el citoesqueleto y pueden producir diversos trastornos relacionados con el transporte vesicular intracelular, con la acumulación intracelular de proteínas patológicas y con la alteración de la movilidad de la célula.

Microtúbulos

Los defectos en la organización de los microtúbulos y sus proteínas asociadas pueden inmovilizar los cilios de las vías aéreas y, así, interferir con la capacidad del sistema respiratorio de eliminar las secreciones acumuladas. Esta enfermedad, conocida como **síndrome de Kartagener** (v. pág. 128), también causa la disfunción de los microtúbulos de los flagelos de los espermatozoides, lo cual afecta la motilidad del esperma y conduce a la esterilidad masculina. También puede causar infertilidad en las mujeres debido a las alteraciones en el transporte ciliar del óvulo a través del oviducto.

Los microtúbulos son esenciales para el transporte vesicular (endocitosis y exocitosis) como asi también para la movilidad celular. Ciertos fármacos, como la colchicina, se fijan a las moléculas de tubulina e impiden la polimerización; este fármaco es útil en el tratamiento contra los episodios graves de gota, para evitar la migración de neutrófilos y para reducir su capacidad de respuesta ante el depósito de cristales de urato en los tejidos. La **vinblastina** y la **vincristina (Oncovin)** representan otra familia de fármacos que se fijan a los microtúbulos e inhiben la formación del huso mitótico, esencial para la división celular. Estos fármacos se utilizan como agentes antimitóticos y antiproliferativos en el tratamiento oncológico. Otro fármaco, el **paclitaxel (Taxol),** se utiliza en la quimioterapia contra el cáncer de mama. Estabiliza los microtúbulos, evitando que se despolimericen (una acción opuesta a la de la colchicina) con lo que se detiene a las células cancerígenas en las diversas etapas de la división celular.

Filamentos de actina

Como ya se mencionó, la estructura molecular de los filamentos intermedios es histoespecífica y consiste en muchos tipos diferentes de proteínas. Varias enfermedades son causadas por defectos en el armado adecuado de los filamentos intermedios. Estos defectos también han sido inducidos experimentalmente por mutaciones en los genes de los filamentos intermedios en animales de laboratorio. Las alteraciones de los neurofilamentos dentro del tejido cerebral son característicos en la **enfermedad de Alzheimer**, en la cual se forman **ovillejos neurofibrilares** que contienen neurofilamentos y otras proteínas asociadas con los microtúbulos.

Otro trastorno del sistema nervioso central, la **enfermedad de Alexander** está asociado con mutaciones en la región codificante del gen GFAP. La característica patológica de esta enfermedad es la presencia de **inclusiones citoplasmáticas en los astrocitos (fibras de Rosenthal)** que contienen acumulación de proteína GFAP del filamento intermedio. La GFAP alterada impide el armado, no sólo de los filamentos intermedios, sino también de otras proteínas que contribuyen a la intergidad estructural y a la función de los astrocitos. Los infantes con la enfermedad de Alexander desarrollan leucoencefalopatía (infección del cerebro) con macrocefalia (cabeza anormalmente grande), convulsiones y retraso psicomotor, lo cual suele conducir a la muerte dentro de la primera década de vida.

Una característica prominente de la **cirrosis hepática alcohólica** es la presencia de inclusiones intracitoplasmáticas eosinófilas, compuestas en su mayor parte por filamentos intermedios de queratina. Estas inclusiones, llamadas **cuerpos de Mallory**, son visibles con el microscopio óptico dentro del citoplasma de los hepatocitos (fig. C2-2.1).

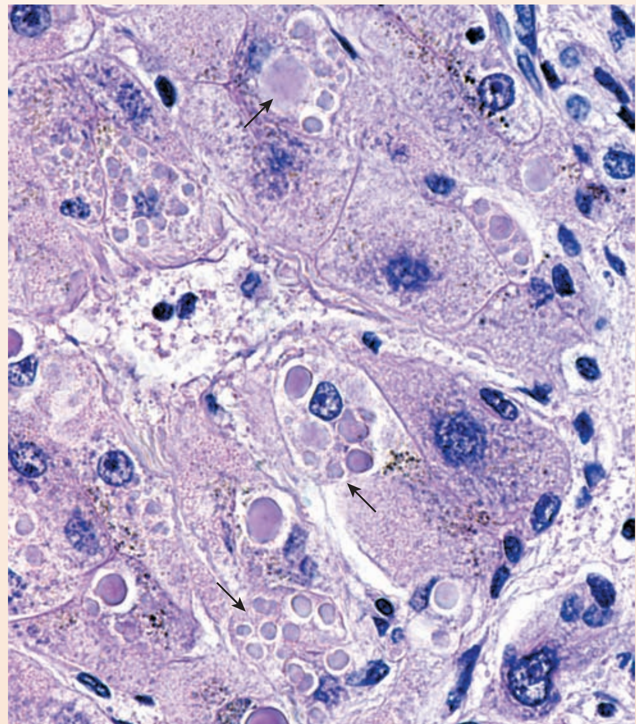


FIGURA C2-2.1 ▲ Fotomicrografía de cuerpos de Mallory. La acumulación de filamentos intermedios de queratina para formar inclusiones intercelulares, a menudo se relaciona con lesiones celulares específicas. En la cirrosis hepática alcohólica, los hepatocitos presentan estas inclusiones *(flechas)*, las que se conocen como cuerpos de Mallory. Los linfocitos y los macrófagos responsables de una reacción inflamatoria intensa, rodean las células que contienen cuerpos de Mallory. 900 X.

extienden desde un polo del huso, rebasan la placa ecuatorial de la metafase y se superponen con los microtúbulos que provienen del polo fusal opuesto. Las cinesinas ubicadas entre estos microtúbulos generan un movimiento de deslizamiento que reduce la superposición y, en consecuencia, los dos polos del huso se apartan empujados hacia cada célula hija (fig. 2-45).

Filamentos de actina

Los filamentos de actina están presentes en casi todos los tipos de células.

Las moléculas de **actina** (42 kDa) son abundantes y pueden constituir hasta el 20 % de las proteínas totales de algunas células no musculares (fig. 2-46). De un modo similar a lo que ocurre con la tubulina en los microtúbulos, las moléculas de actina también se arman en forma espontánea por polimerización en una estructura lineal helicoidal para formar filamentos de 6 nm a 8 nm de diámetro. Son más finos, cortos y flexibles que los microtúbulos. Las moléculas de actina libres en el citoplasma se denominan **actina G (actina globular)**, en contraste con la actina polimerizada del filamento, que se denomina **actina F (actina filamentosa)**. Un filamento de actina o microfilamento es una estructura polarizada; su extremo de crecimiento rápido se denomina **extremo plus (barbado)** y su extremo de crecimiento lento se denomina **extremo minus (puntiagudo)**. El proceso dinámico de la polimerización de la actina que ocurre principalmente en el extremo plus, necesita la presencia de K^+, Mg^{2+} y ATP. Después de que cada molécula de actina G se incorpora al filamento, la ATP se hidroliza a ADP. Sin embargo, la liberación del grupo fosfato de la hidrólisis de ATP no es inmediato, y la forma temporal de la actina se une al ADP y el grupo fosfato libre persiste en los filamentos (fig. 2-47). El control y la regulación del proceso de polimerización depende de la concentración local de la actina G y de la interacción de las **proteínas de unión a actina (ABP)**, lo que puede prevenir o mejorar la polimerización.

Además del control de la velocidad de polimerización de los filamentos de actina, las ABP son responsables de la organización de los filamentos. Por ejemplo, varias proteínas pueden modificar o actuar sobre los filamentos de actina para impartirles diversas características específicas:

- Las proteínas formadoras de fascículos de actina establecen enlaces cruzados entre los filamentos de actina para que adopten una disposición paralela y así se formen fascículos. Un ejemplo de esta modificación ocurre dentro de las microvellosidades, donde los filamentos de actina establecen enlaces cruzados con proteínas formadoras de fascículos llamadas **fascina** y **fimbrina**. Estos enlaces cruzados proporcionan sostén e imparten rigidez a las microvellosidades.
- Las **proteínas cortadoras de filamentos de actina** cortan los largos filamentos de actina en fragmentos cortos. Un ejemplo de este tipo de proteínas es la **gelsolina**, una ABP de 90 kDa que normalmente inicia la polimerización de actina pero que en concentraciones altas de Ca^{2+}, produce la fragmentación de los microfilamentos para cambiar el gel de actina a un estado más fluido.
- Las **proteínas formadoras de casquetes en la actina** bloquean la adición de más moléculas de actina al unirse al extremo libre de un microfilamento. Un ejemplo es la tropomodulina, que puede aislarse de las células musculares cardíacas y esqueléticas. La tropomodulina se fija al extremo libre de los miofilamentos de actina, con lo que regula la longitud de los filamentos en un sarcómero.
- Las proteínas formadoras de enlaces cruzados en la actina son las encargadas de establecer los enlaces cruzados de los filamentos de actina entre sí. Un ejemplo de estas proteínas puede encontrarse en el citoesqueleto de los eritrocitos. Varias proteínas, como la **espectrina**, **aductina**, **proteína 4.1**, y **proteína 4.9**, participan en la formación de enlaces cruzados de los filamentos de actina.
- Las **proteínas motoras de la actina** pertenecen a la familia de la miosina, la que hidroliza ATP para proporcionar la energía necesaria para el desplazamiento a lo largo de los filamentos de actina desde el extremo minus hacia el extremo plus. Algunas células, como las células musculares, se caracterizan por el tamaño, la cantidad y la índole de los filamentos y las proteínas motoras de actina que contienen. Existen dos tipos de filamentos (**miofilamentos**) en las células musculares: los filamentos de actina de 6 nm a 8 nm (denominados **filamentos finos**; fig. 2-48) y los filamentos de miosina II, de 15 nm (denominados **filamentos gruesos**), que es la proteína predominante en las células. La **miosina II** es una molécula de doble cabeza con una cola alargada como una varilla. Las relaciones específicas de estructura y función entre la actina, la miosina y otras ABP en la contracción muscular se comentan en el capítulo 11 (tejido muscular).

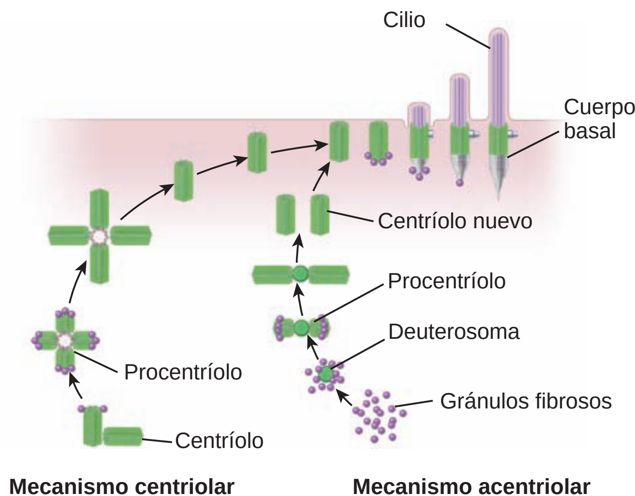


FIGURA 2-54 ▲ Dos mecanismos de formación de los cuerpos basales. En el mecanismo centriolar, un par de centríolos existentes funcionan como centro de organización para la duplicación de nuevos centríolos. Mediante este mecanismo, las células ciliadas tienen la capacidad de ensamblar una gran cantidad de centríolos en las cercanías de un centríolo maduro antiguo. En el mecanismo acentriolar, que cumple una función más importante en la formación de los cuerpos basales en las células ciliadas, los centríolos nuevos se forman de novo a partir de los gránulos fibrosos muy próximos a las estructuras no microtubulares llamadas deuterosomas. Ambos mecanismos originan procentríolos, los que maduran conforme migran al sitio apropiado cerca de la membrana celular apical, donde se convierten en cuerpos basales. Los gránulos fibrosos contribuyen a la formación de la raicilla estriada. (Basado en Hagiwara H, Ohwada N, Takata K. Cell biology of normal and abnormal cilio- genesis in the ciliated epithelium. Int Rev Cytol 2004;234:101–139.)

Además de la miosina II, las células no musculares contienen **miosina I**, una proteína con un solo dominio globular y una cola corta que se une a otras moléculas o a orgánulos. Estudios exhaustivos han revelado la presencia de una variedad de otras isoformas de miosina no muscular que son responsables de las funciones motoras en muchas células especializadas, como los melanocitos, células absortivas renales e intestinales, conos de crecimiento nervioso y células ciliadas del oído interno.

Los filamentos de actina participan en una gran variedad de funciones celulares.

Los filamentos de actina con frecuencia se agrupan en fascículos cerca de la membrana plasmática. Las funciones de estos filamentos de actina asociados a la membrana incluyen las siguientes:

- **Anclaje y movimiento de proteínas de la membrana**. Los filamentos de actina se distribuyen en redes tridimensionales por toda la célula y se utilizan como estructuras de anclaje dentro de las uniones celulares especializadas, como los contactos o adhesiones focales.
- **Formación del núcleo estructural de las microvellosidades en las células epiteliales absortivas.** Los filamentos de actina también contribuirían a mantener la forma de la superficie celular apical (p.ej., la **red terminal** de los filamentos de actina en la región apical sirve para distribuir tensiones bajo la superfice celular).
- **Locomoción celular.** La locomoción se alcanza mediante la fuerza ejercida por los filamentos de actina al polimerizarse a la altura de sus extremos de crecimiento. Muchas células migrantes (en particular, las células transformadas de tumores invasivos) utilian este mecanismo. Como consecuencia de la polimerización de la actina en su borde de avance, las células extienden evaginaciones desde sus superficies al empujar la membrana plasmática por delante de los filamentos de actina en crecimiento. Las extensiones del borde de avance de las células reptantes reciben el nombre de **lamelipodios**; éstos contienen fascículos organizados de filamentos de actina en proceso de alargamiento que orientan sus extremos plus hacia la membrana plasmática.
- **Emisión de evaginaciones celulares.** Este proceso puede observarse en muchas otras células que exhiben pequeñas protusiones denominadas **filopodios**, ubicados alrededor de su superficie. Como en los lamelipodios, estas protusiones contienen aglomeraciones laxas de 10 a 20 filamentos de actina dispuestos en la misma dirección, de nuevo con sus extremos plus dirigidos hacia la membrana plasmática. Los filamentos de actinas también son esenciales para los flujos citoplasmáticos (es decir, el movimiento del citoplasma en la forma de corrientes líquidas que puede observarse en las células cultivadas)

En la **listeriosis,** una infección causada por la *Listeria monocytogenes*, la maquinaria de polimerización de actina de la célula puede ser secuestrada por el patógeno invasor y utilizada para su desplazamiento intracelular y la diseminación por todo el tejido. Después de su incorporación en el fagosoma hospedador (v. fig. 2-21), la *L. monocytogenes* somete a lisis a la membrana del fagosoma y escapa al citoplasma.

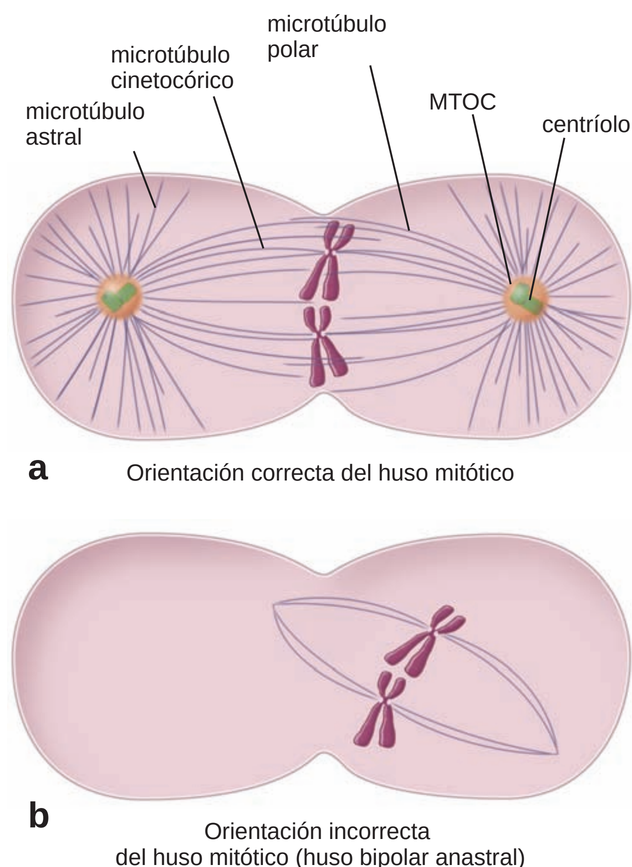


FIGURA 2-55 ▲ Huso mitótico durante la división celular normal y en las células carentes de centríolos. a. Este dibujo esquemático muestra la orientación del huso mitótico en una célula normal sometida a mitosis. Nótense las posiciones de los centríolos y la distribución de los microtúbulos del huso. *MTOC*, centro de organización microtubular. **b.** En una célula carente de centríolos, la mitosis ocurre pero se forma el huso mitótico que contiene sólo microtúbulos cinetocóricos. En consecuencia, ambos polos del huso mitótico carecen de microtúbulos astrales que lo posicionan en el plano apropiado durante la mitosis. Este huso mal orientado se denomina *huso bipolar anastral*. (Basado en Marshall WF, Rosenbaum JL. How centrioles work: lessons from green yeast. Curr Opin Cell Biol 2000;12:119–125.)

Dentro del citoplasma, un extremo de la bacteria dispara la polimerización de los filamentos de actina de la célula hospedadora, que se impulsan a través de la célula como un cohete espacial, dejando una cola característica de actina polimerizada detrás. La polimerización de la actina permite que las bacterias pasen a la célula vecina por protusiones en formación en la membrana plasmática del hospedador.

Filamentos intermedios

Los **filamentos intermedios** tienen una función de sostén o estructura general. Estos filamentos resistentes se denominan *intermedios* porque su diámetro de 8 nm a 10 nm es intermedio entre el de los filamentos de actina y el de los microtúbulos. Casi todos los filamentos intermedios consisten en subunidades con un peso molecular de cerca de 50 kDa. Según algunos datos, muchas de las proteínas estructurales estables en los filamentos intermedios evolucionan a partir de enzimas muy conservadas, con sólo modificaciones genéticas menores.

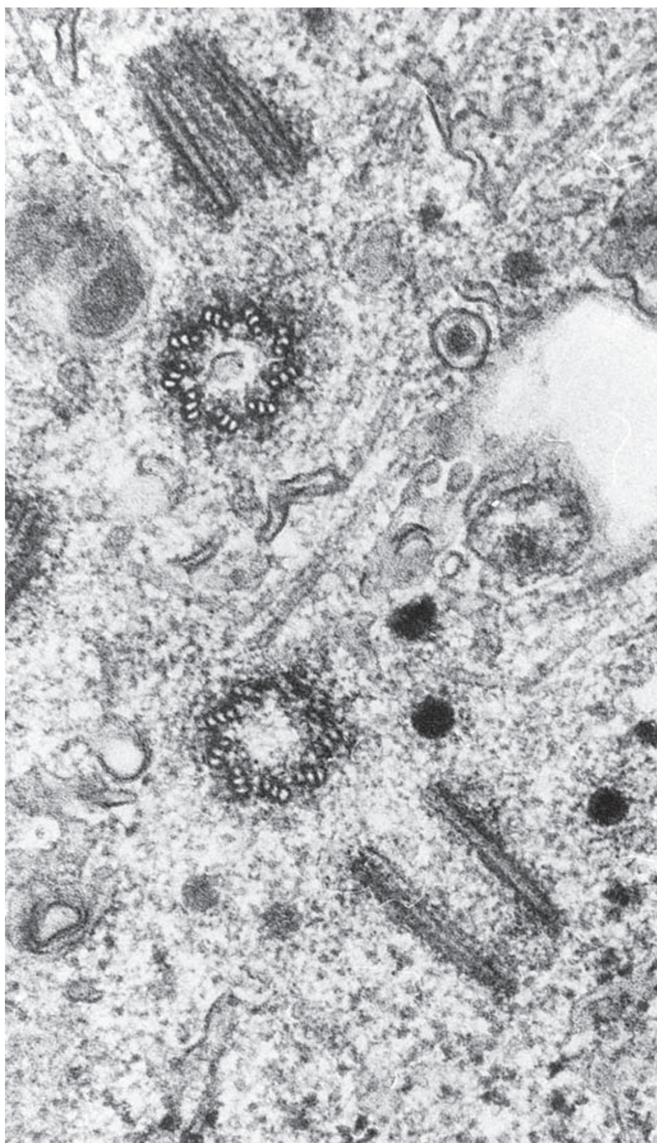


FIGURA 2-56 ▲ Fotomicrografía electrónica que muestra centríolos padre e hija en un fibroblasto. Nótese que el corte transversal del centríolo en cada par revela la configuración de tripletes de microtúbulos. El centríolo *abajo a la derecha* representa una sección longitudinal por el centro, mientras que el centríolo arriba a la izquierda se seccionó también longitudinalmente pero a lo largo del plano de su pared. 90 000 X. (Gentileza de los Drs. Manley McGill, D. P. Highfield, T. M. Monahan y Bill R. Brinkley).

Los filamentos intermedios están formados por subunidades no polares y muy variables.

A diferencia de las de los microfilamentos y de los microtúbulos, las subunidades proteicas de los filamentos intermedios muestras una diversidad y especificidad tisular considerable. Además, no poseen actividad enzimática y forman filamentos no polares. Los filamentos intermedios, en general, tampoco desaparecen y se vuelven a formar en un modo contínuo característico de la mayoría de los microtúbulos y los filamentos de actina. Por estas razones, se cree que este tipo de filamento en principio cumple una función estructural dentro de la célula y forma el eslabón citoplasmático de una de filamentos citoplasmáticos, nucleares y extracelulares extendida por todos los tejidos (fig. 2-49).

Las **proteínas de los filamentos intermedios** se caracterizan por un **dominio bastoniforme** (en forma de varilla) central muy variable con **dominios globulares** estrictamente conservados en cada extremo (fig. 2-50). Si bien las diversas clases de filamentos intermedios difieren en cuanto a la secuencia de aminoácidos del domino bastoniforme y muestran alguna variación con respecto a sus pesos moleculares, comparten una región homóloga que es importante para el autoensamblaje de filamentos. Los filamentos intermedios se arman a partir de un par de **monómeros helicoidales** que se enroscan entre si para **dímeros superenrollados.** Entonces, dos de estos dímeros se enroscan entre sí de modo antiparalelo (paralelo, pero apuntando en direcciones opuestas) para generar un **tetrámero escalonado** de dos dímeros superenrollados, con lo que queda formada una unidad no polarizada de filamentos intermedios (v. fig. 2-50). Cada tetrámero, actuando como una unidad individual, se alinea a lo largo del eje del filamento. Los extremos de los tetrámeros se unen para formar los extremos libres del filamento. Este proceso de ensamblaje proporciona una formación helicoidal escalonada estable en la cual los filamentos son empaquetados y estabilizados adicionalmente por interacciones laterales de unión entre los tetrámeros contiguos.

Los filamentos intermedios son un grupo heterogéneo de elementos del citoesqueleto que se encuentran en varios tipos celulares.

Los filamentos intermedios están organizados en seis clases principales según su estructura génica, su composición proteica y su distribución celular (tabla 2-3).

- **Clases 1** y **2**. Comprenden los grupos de filamentos intermedios más diversos y reciben el nombre **queratinas (citoqueratinas)**. Estas clases contienen más de 50 isoformas diferentes y representan la mayoría de los filamentos intermedios (cerca de 54 genes del total de 70 genes que codifican filamentos intermedios humanos están vinculados con las moléculas de queratina). Las queratinas sólo se arman en la forma de heteropolímeros; una molécula de **citoqueratina ácida** (clase 1) y una molécula de **citoqueratina básica** (clase 2) forman un heterodímero. Cada par de queratinas es característico de un tipo particular de epitelio; sin embargo, algunas células epiteliales pueden expresar más de un par. Los filamentos de queratina se encuentran en diferentes células de origen epitelial. De acuerdo con la nueva nomenclatura, las queratinas se dividen en tres grupos de expresión: **queratinas de epitelio simple, queratinas de epitelio estratificado** y **queratinas estructurales**, también llamadas **queratinas duras**. Estas últimas se encuentran en los apéndices de la piel, como el cabello y las uñas. Los filamentos de queratina abarcan todo el citoplasma de las células epiteliales y, mediante los desmosomas, se conectan con los filamentos de queratina de las células vecinas. Las subunidades de queratina no se copolimerizan con otras clases de filamentos intermedios; por lo tanto, forman un sistema de reconocimiento citoespecífico e histoespecífico bien definido.
- **Clase 3.** Este grupo contiene cuatro proteínas: la **vimentina**, la proteína de filamento intermedio de distribución más amplia en el organismo y las proteínas similares a la vimentina como la **desmina**, la **proteína ácida fibrilar glial (GFAP)** y la **periferina**. Ellas representan una fami-

lia diversa de filamentos citoplasmáticos encontrados en muchos tipos de células. A diferencia de las queratinas, las proteínas clase 3 (a excepción de la desmina) forman preferiblemente filamentos homopoliméricos que contienen un solo tipo de proteína intermedia. La vimentina es el filamento intermedio más abundante que se halla en todas las células derivadas del mesodermo, incluidos los fibroblastos (fig. 2-51); la desmina es característica de las células musculares; la GFAP se encuentra en las células gliales (muy específicas para los astrocitos) y la periferina está presente en muchas neuronas periféricas.

- **Clase 4.** Históricamente, este grupo se ha denominado **neurofilamentos**; contienen proteínas de filamentos intermedios que se expresan sobre todo en los axones de las neuronas. Los tres tipos de proteínas de neurofilamentos tienen peso molecular diferente: **NF-L** (proteína de pesos molecular bajo), **NF-M** (proteína de peso molecular medio) y **NF-H** (proteína de peso molecular alto). Se copolimerizan para formar un heterodímero que contiene una molécula de NF-L y una de las otras. Las tres proteínas en conjunto forman neurofilamentos que se extienden desde el cuerpo celular hacia los extremos de los axones y las dendritas, lo cual provee sostén estructural. Sin embargo, los genes para las proteínas clase 4 también codifican para otras proteínas de filamentos intermedios. Éstas incluyen la **nestina** y la **internexina** α en las neuronas, así como la **sinemina**, la **sincoilina** y la **paranemina** en las células musculares. En los tejidos, los miembros de este grupo preferentemente se copolimerizan como heteropolímeros.
- **Clase 5**. Lás **láminas**, específicamente láminas nucleares, forman una estructura de tipo reticular que está asociada con la envoltura nuclear. Las láminas están representadas por dos tipos de proteínas, **lámina A** y **lámina B**. A diferencia de otros tipos de filamentos intermedios encontrados en el citoplasma, las láminas están localizadas dentro del nucleoplasma de casi todas las células diferenciadas en el organismo. En la página 88 se describen su estructura y función.
- **Clase 6.** Este es un grupo específico de filamentos intermedios del cristalino del ojo o **"filamentos perlados"** que contienen dos proteínas, la **faquinina** y la **filensina**. El aspecto superficial perlado periódico de estos filamentos se atribuye a la estructura globular del extremo carboxiterminal de la molécula de finesina, la que se proyecta hacia fuera del centro del filamento ensamblado.

Las proteínas asociadas a filamentos intermedios son esenciales para la integridad de las uniones célula con célula y célula con matriz extracelular.

Diversas **proteínas asociadas con filamentos** intermedios funcionan dentro del citoesqueleto como partes integrales de la arquitectura molecular de las células. Algunas proteínas, como aquellas de la **familia de las plectinas**, poseen sitios de unión para filamentos de actina, microtúbulos y filamentos intermedios y, por lo tanto, son importantes para el ensamblaje correcto del citoesqueleto. Las **láminas**, los filamentos intermedios situados en el núcleo, están asociadas con muchas proteínas de la membrana nuclear interna, incluidas la **emerina**, **el receptor de lámina B (LBR)**, la **nurima** y varios **polipéptidos asociados con la proteína de la lámina**. Algunas de estas proteínas tienen sitios de unión múltiples para filamentos intermedios, actina, cromatina y proteínas de señalización; por lo tanto, funcionan en la organización cromatínica, en la expresión génica, en la arquitectura nuclear y en la señalización celular, y proporcionan un enlace indispensable entre el nucleoesqueleto y el citoesqueleto. Otra importante familia de proteínas asociadas con filamentos intermedios está constituida por las **desmoplaquinas, proteínas similares a desmoplaquinas y placoglobinas**. Estas proteínas forman las placas de adhesión para los filamentos intermedios, una parte esencial de los **desmosomas** y los **hemidesmosomas**. La interacción de los filamentos intermedios con las uniones célula con célula y célula con matriz extracelular proporciona rigidez y resistencia mecánica contra las fuerzas extracelulares. La tabla 2-4 resume las características de los tres tipos de filamentos del citoesqueleto.

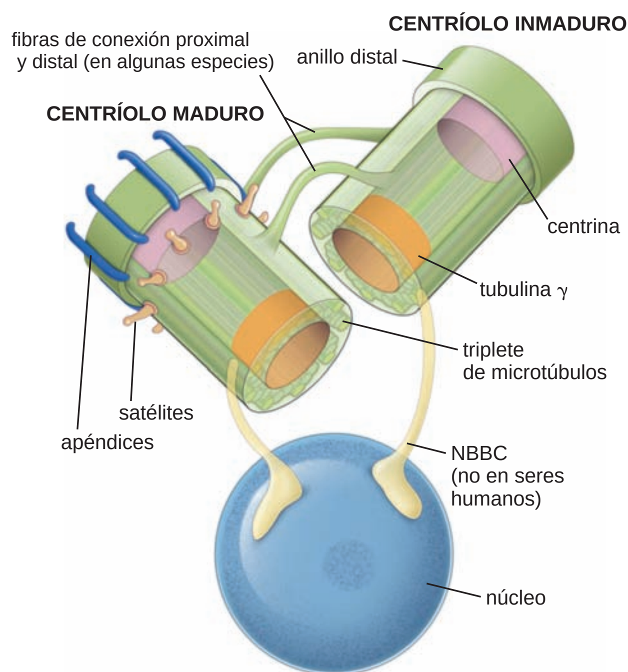


FIGURA 2-57 ▲ Esquema de la estructura de los centríolos. En células que no se dividen, los centríolos se disponen en pares en los cuales un centíolo se alinea en ángulo recto con el otro. Un centríolo también es más maduro (generado al menos dos cíclos celulares antes) que el otro centríolo, que fue generado en un ciclo celular previo. El centríolo maduro se caracteriza por la presencia de satélites y apéndices. Los centríolos se ubican muy próximos al núcleo. Los componentes básicos de cada centríolo son tripletes de microtúbulos que forman la estructura cilíndrica que rodea la luz interna. La parte proximal de la luz está revestida de tubulina γ, la que proporciona el patrón para la nucleación y la organización de los tripletes microtubulares. La parte distal de cada luz contiene la proteína centrina. En algunas especies, dos puentes proteicos, el proximal y el distal que conectan fibras, conectan cada centríolo en un par. En algunas especies, pero no en los seres humanos, el extremo proximal de cada centríolo está unido al envoltorio nuclear mediante la proteína contráctil conocida como conector núcleo-cuerpo basal *(NBBC)*.

Centríolos y centros organizadores de microtúbulos

Los centriolos representan el punto focal alrededor del cual se ensamblan los MTOC.

Los **centríolos**, visibles con el microscopio óptico, son cilindros citoplasmáticos cortos, en pares, con forma de vara, formados

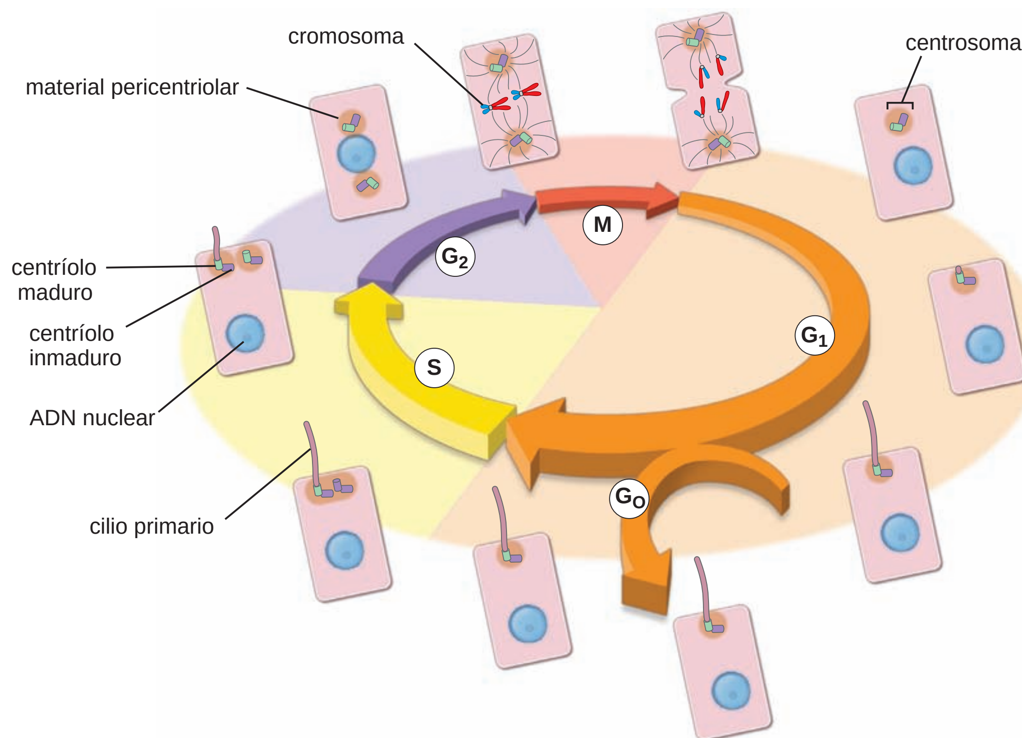


FIGURA 2-58 ▲ Asociación de la duplicación centrosómica y de la formación del cilio primario con el ciclo celular. Después de que la célula emerge de la mitosis, posee un único centrosoma (MTOC) rodeado por material amorfo pericentriolar. La formación del cilio primario ocurre durante la fase G1 en la cual el centrosoma migra hacia la membrana celular e inicia el proceso de ciliogénesis. Las proteinas estructurales y de transporte necesarias se adquieren y activan para erigir el axonema del cilio primario (9 +0) directamente en el extremo superior del centríolo maduro. Durante el final de la fase G1, así como en la G0, el cilio primario funciona como una antena receptora externa que detecta e interpreta señales del ambiente extracelular. La duplicación de los centríolos comienza cerca de la transición entre las fases del ciclo celular, G1 y S y los dos centríolos son visibles en la fase S. Durante la última parte de la fase G2, los centríolos alcanzan su madurez total, en tanto que el cilio primario se desarma. Esto permite que los centríolos se alejen de la membrana celular y participen en la formación del huso mitótico. Una vez que la división se completa, los centríolos pueden proceder al rearmado de los cilios en la fase G1. (Basado en Santos N, Reiter JF. Building it up and taking it down: the regulation of vertebrate ciliogenesis. Dev Dyn 2008;237:1972–1981).

por **nueve tripletes de microtúbulos**. En las células en reposo, los centriolos presentan una **orientación ortogonal:** un centriolo del par se dispone en ángulo recto con respecto al otro. Los **centriolos** suelen encontrarse cerca del núcleo, a menudo parcialmente rodeados por el aparato de Golgi y asociados con una zona de **material pericentriolar** denso y amorfo. La región de la célula que contiene los centriolos y el material pericentriolar recibe el nombre de **centro organizador de los microtúbulos** o **centrosoma** (fig. 2-52). El MTOC es la región donde se forma la mayor parte de los microtúbulos y desde donde ellos se dirigen a sus destinos específicos dentro de la célula. Por lo tanto, el MTOC controla la cantidad, polaridad, dirección, orientación y organización de los microtúbulos formados durante la interfase del ciclo celular. Durante la mitosis, los MTOC duplicados sirven como polos del huso mitótico. El desarrollo del MTOC en sí mismo depende sólo de la presencia de centríolos. Cuando no hay centríolos, los MTOC desaparecen y la formación de los microtúbulos sufre alteraciones graves.

La matriz pericentriolar del MTOC contiene numerosas estructuras con forma de anillo que inician la formación de microtúbulos.

El MTOC contiene centríolos y una matriz pericentriolar amorfa de más de 200 proteínas, incluida la tubulina γ que se organiza en estructuras con forma de anillo. Cada **anillo de tubulina γ** sirve como punto de inicio (sitio de nucleación) para el crecimiento de un microtúbulo que se arma a partir de los dímeros de tubulina; los dímeros de tubulina α y β se añaden con una orientación específica al anillo de tubulina γ. El extremo minus del microtúbulo queda adherido al MTOC y el plus representa el extremo de crecimiento dirigido hacia la membrana plasmática (v. fig. 2-52).

Los centríolos proporcionan cuerpos basales para los cilios y los flagelos y alinean el huso mitótico durante la división celular.

Si bien los centríolos fueron descubiertos hace más de un siglo, sus funciones precisas, su replicación y su forma de ensamblarse continúan siendo objeto de una intensa investigación. Las funciones conocidas de los centríolos pueden organizarse en dos categorías:

- **Formación de los cuerpos basales.** Una de las funciones importantes del centríolo es proporcionar cuerpos basales, que son necesarios para el armado de los cilios y de los flagelos (fig. 2-53). Los cuerpos basales se originan en una formación de novo sin contacto con los centriolos preexistentes (**mecanismo acentriolar**) o en la duplicación de centriolos existentes (**mecanismo centriolar**). Cerca del 95 % de los centriolos se generan a través del mecanismo acentriolar. Ambos mecanismos dan lugar a múltiples precursores inmediatos de los centríolos, conocidos como **procentríolos**, los que maduran a medida que migran al sitio apropiado cerca de la membrana celular apical, donde se convierten en **cuerpos basales** (fig. 2-54). El cuerpo

TABLA 2-4 Reseña de las características de los tres tipos de elementos del citoesqueleto.

	Filamentos de actina (microfilamentos)	Filamentos intermedios	Microtúbulos
Forma	Organización lineal helicoidal de doble cadena	Fibras trenzadas a la manera de cuerdas	Cilindros huecos largos no ramificados
Diámetro (nm)	6–8	8–10	20–25
Subunidad proteica básica	Monómero de actina-G (MW 42 kDa)	Diversas proteínas de filamento intermedio (MW ~ 50 kDa))	Dímeros de tubulina α y β (MW 54 kDa); la tubulina γ que se encuentra en el MTOC es necesaria para la nucleación de microtúbulos; las tubulinas ε–δ-ξ-η están asociadas al MTOC y a los cuerpos basales
Actividad enzimática	Actividad hidrolítica del ATP	Ninguna	Actividad hidrolitica de GTP
Polaridad	Si; el extremo minus (-) o puntiagudo es de crecimiento lento El extremo plus (+) o barbado es de crecimiento más rápido	Estructuras no polares	Si; el extremo minus (-) no crece y está incluido en el MTOC El extremo plus (+) es el extremo de crecimiento
Proceso de armado	Se añaden monómeros de actina-G al filamento que crece La polimerización requiere la presencia de K^+, Mg^2+y ATP, que se hidroliza a ADP después de la incorporación de cada molécula de actina-G en el filamento	Dos pares de monómeros forman dos dímeros superenrollados que se enroscan entre si para generar un tetrámero escalonado, el que se alinea a lo largo del eje del filamento y se une al extremo libre de la estructura en proceso de alargamiento	En el sitio de nucleación, los dímeros de tubulina α y β se añaden al anillo de tubulina γ Cada dímero de tubulina fija GTP antes de incorporarse en el microtúbulo en presencia de Mg^{2+} Después de la polimerización, el GTP se hidroliza a GDP
Fuente de energía necesaria para el armado	ATP	N/A	GTP
Características	Filamentos finos y flexibles	Estructuras resistentes y estables	Exhiben inestabilidad dinámica
Proteínas asociadas	Variedad de ABP con diferentes funciones: fascina = agrupación; gelsolina = ruptura de filamentos; proteína CP= formación de casquetes; espectrina= formación de enlaces cruzados; miosina I y II= funciones motoras	Proteínas asociadas con los filamentos intermedios: plectinas fijadoras de microtúbulos, actina y filamentos intermedios; desmoplaquinas y placoglobinas que unen filamentos intermedios a desmosomas y hemidesmosomas	Proteínas asociadas con microtúbulos: MAP-1, -2, -3, y -4; MAP-τ y TOG-ρ regulan el armado, estabilizan los microtúbulos y los adhieren a orgánulos específicos; las proteínas motoras (dineinas y cinesinas) son necesarias para el movimiento de los orgánulos
Ubicación en la célula	Centro de las microvellosidades Velo o red terminal Concentrados bajo la membrana plasmática Elementos contráctiles de los músculos Anillo contráctil en la división celular	Se extienden a través del citoplasma conectando desmosomas y hemidesmosomas En los núcleos están justo debajo de la membrana nuclear interna	Centro de cilios Emergen del MTOC y se distribuyen hacia la periferia de la célula Huso mitótico Centrosoma
Funciones principales	Provee componentes esenciales (sarcómeros para las células músculares)	Proveen solidez y resistencia mecánica a las fuerzas de cizallamiento	Proveen una red ("carriles") para el movimiento de los orgánulos dentro de la célula Proporcionan movimiento a los cilios y a los cromosomas durante la división celular

ABP, proteína ligadora de actina; *ADP*, adenosina difosfato; *ATP*, adenosina trifosfato; *GDP*, guanosina difosfato; *GTP*, guanosina trifosfato; *kDa*, kilodalton; *MAP*, proteína asociada con el microtúbulo; *MTOC*, centro de organización de microtúbulos; *MW*, peso molecular; *N/A*, no aplica.

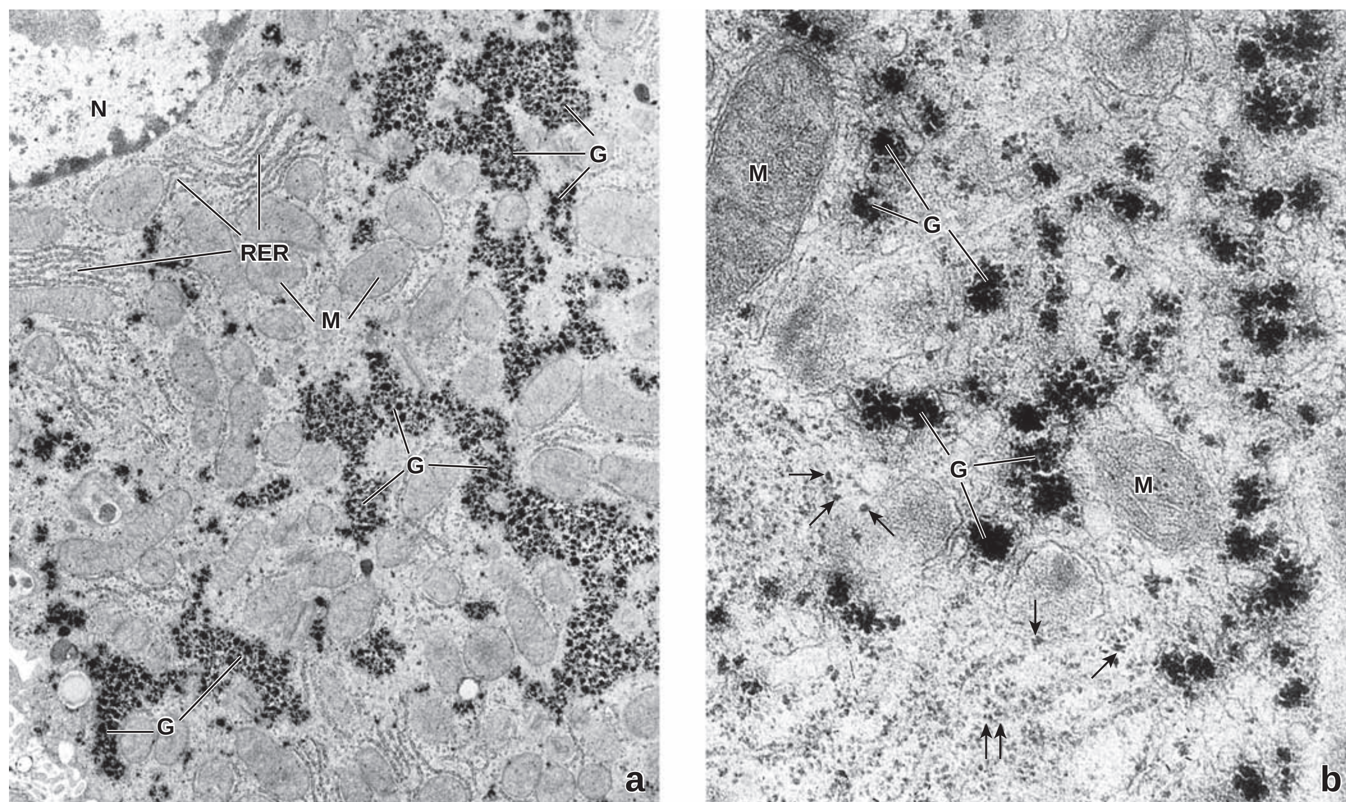


FIGURA 2-59 ▲ Fotomicrografía electrónica de un hepatocito con inclusiones de glucógeno. a. La fotomicrografía electrónica de bajo aumento muestra una porción de un hepatocito con parte del núcleo *(N, arriba a la izquierda)*. El glucógeno *(G)* aparece como masas electrodensas irregulares. También se ven cisternas del retículo endoplásmico rugoso *(RER)* y mitocondrias *(M)*. 10 000 X. **b.** Esta fotomicrografía con más aumento permite observar el glucógeno *(G)* como aglomeraciones de partículas pequeñas. Aún las agrupaciones más pequeñas *(flechas)* parecen estar compuestas por varias partículas de glucógeno más pequeñas. La densidad del glucógeno es considerablemente mayor que la de los ribosomas *(abajo, a la izquierda)*. 52 000 X.

basal actúa como centro organizador para un cilio. Los microtúbulos crecen hacia arriba desde el cuerpo basal, empujan la membrana celular hacia fuera y se alargan para formar el cilio maduro. El proceso de duplicación del centríolo se describe más adelante en la página 75.

- **Formación del huso mitótico.** Durante la mitosis, la posición de los centríolos determina la ubicación de los polos del huso mitótico. Los centríolos también son necesarios para la formación de un MTOC completamente funcional, el que nuclea microtúbulos asociados al huso mitótico. Por ejemplo, los **microtúbulos astrales** se forman alrededor de cada centríolo individual distribuidos en forma de estrella. Son cruciales para el establecimiento del eje del huso mitótico en desarrollo. En algunas células animales, el mismo huso mitótico (principalmente, los microtúbulos cinetocóricos) se forma por mecanismos independientes del MTOC y está compuesto por microtúbulos que se originan a partir de cromosomas. La información experimental reciente indica que en ausencia de centríolos, los microtúbulos astrales fallan en el desarrollo, causando errores en la orientación del huso mitótico (fig. 2-55). Por lo tanto, el papel principal de los centriolos en la mitosis es posicionar al huso mitótico en forma adecuada mediante el reclutamiento del MTOC desde el cual pueden crecer los microtúbulos astrales y establecer el eje para el huso en desarrollo.

La característica dominante de los centríolos es la organización cilíndrica de tripletes de microtúbulos con proteínas asociadas.

El MET demuestra que cada centríolo con forma de bastón tiene cerca de 0,2 mm de largo y consiste en **nueve tripletes de microtúbulos** que se orientan paralelos al eje mayor del orgánulo y que corren en haces con una leve torción (fig. 2-56). Los tres microtúbulos del triplete están fusionados y comparten una pared común con los microtúbulos contiguos. El más interno o **microtúbulo A** es un anillo completo de 13 protofilamentos que contiene dímeros de tubulina α y β; el intermedio y el externo, **microtúbulos B y C**, respectivamente, tienen forma de C porque comparten los dímeros de tubulina entre sí y con el microtúbulo A. Los microtúbulos de los tripletes no tienen la misma longitud. El microtúbulo C del triplete suele ser más corto que el A y el B.

Los tripletes de microtúbulos del centríolo rodean una luz interna. La parte distal de la luz (alejada del núcleo) contiene una proteína fijadora de Ca^{2+}, de 20 kDa, la **centrina** (fig. 2-57). La parte proximal de la luz (cercana al núcleo) está revestida de **tubulina γ,** que proporciona la plantilla para la organización del triplete de microtúbulos. Además, una familia de moléculas de **tubulina d, e, z y h** descubiertas en fecha reciente, así como los complejos proteicos de **pericentrina**, también se localizan en los centríolos. Otras proteínas, como la **proteína p210**, forman un anillo de moléculas que al parecer vinculan el extremo distal del centríolo con la membrana plasmática. Se han identificado conexiones filamen-

CUADRO 2-3 Correlación clínica: duplicación anómala de los centríolos y el cáncer.

Uno de los componentes críticos de la división celular normal es la redistribución precisa de los cromosomas y otros orgánulos celulares durante la mitosis. Después de la duplicación del ADN cromosómico en la fase S del ciclo celular, los centríolos se someten a una sola ronda de duplicación que está coordinada de forma estrecha con la progresión del ciclo celular. Durante la mitosis, los centríolos tienen a su cargo la formación del huso mitótico bipolar, lo que es esencial para la segregación equilibrada de cromosomas entre las células hijas. Las alteraciones de los mecanismos que regulan la duplicación de los centríolos pueden conducir a la multiplicación y anomalías de los centríolos y de los centrosomas circundantes (MTOC). Tales cambios pueden distorsionar el huso mitótico (p. ej. la presencia de husos multipolares o mal orientados) (fig. C2-3.1), lo que conduce a la clasificación anómala de los cromosomas durante las divisiones celulares. Las alteraciones resultantes en la cantidad de cromosomas (aneuploidia) pueden incrementar la actividad de los oncogenes o reducir la protección de los genes supresores de tumores. Se sabe que estos cambios promueven la transformación celular maligna. En las células tumorales, con frecuencia se encuentra un aumento de la cantidad de centríolos.

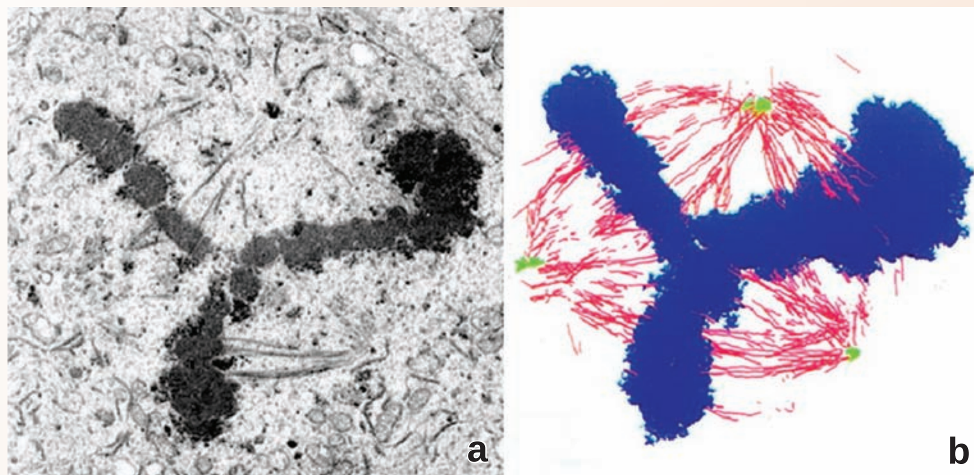


FIGURA C2-3.1 ▲ Huso mitótico multipolar en la célula de un tumor a. Micrografía electrónica de una célula de un tumor mamario invasor que muestra un huso mitótico tripolar simétrico anómalo en la metafase de la división celular. 16 000 X. **b.** Este dibujo consistente en trazados de color de los microtúbulos *(rojo)*, los polos del huso mitótico *(verde)* y los cromosomas en metafase *(azul)* (obtenidos a partir de seis cortes seriados no contiguos de una célula neoplásica en división) muestra claramente la organización de este huso mitótico anómalo. El análisis detallado y la reconstrucción tridimensional del huso revelaron que cada polo fusal tenía al menos dos centríolos y que un polo del huso estaba compuesto por dos focos de microtúbulos distintos pero contiguos. (Reproducido con autorización de Lingle WL, Salisbury JL. Altered centrosome structure is associated with abnormal mitoses in human breast tumors. Am J Path 1999;155:1941–1951.)

tosas entre el par de centríolos en los linfocitos humanos. En otros organismos, dos puentes proteicos, las **fibras de conexión proximal** y **distal**, conectan entre sí los centríolos de un par (v. fig. 2-57). En las células en división, estas conexiones participan en la distribución de los centríolos hacia cada célula hija. En algunos organismos, el extremo proximal de cada centríolo está adosado a la envoltura nuclear por medio de proteínas contráctiles denominadas **conectores núcleo–cuerpo basal** (**NBBC** = *nucleus-basal body connectors*). Su función es unir el centríolo con los polos del huso mitótico durante la mitosis. En las células humanas, la conexión núcleo–centrosoma parece mantenerse por estructuras filamentosas del citoesqueleto. Una característica distintiva de los centríolos de los mamíferos es la diferencia entre los centríolos individuales en el par. Un centríolo (el denominado **centríolo maduro**) contiene procesos satélites pediculados y apéndices laminados cuyas funciones aún se desconocen (v. fig. 2-57). El otro centríolo (el denominado **centríolo inmaduro**) no posee satélites ni apéndices.

La duplicación del centrosoma está sincronizada con los eventos del ciclo celular y está vinculada con el proceso de ciliogénesis

La dinámica centrosómica como la duplicación o la formación de cuerpos basales para la ciliogénesis está sincronizada con la progresión del ciclo celular. Los cilios se ensamblan durante la fase G_1; son los más abundantes en G_O y se desensamblan antes de que la célula ingrese en la fase M del ciclo celular. Estos fenómenos están representados en la figura 2-58, la que muestra una asociación entre la duplicación del centrosoma, la formación de cilios primarios y la progresión a lo largo del ciclo celular.

Dado que la célula hija recibe sólo un par de centríolos después de la división celular, las células hijas deben duplicar los centríolos existentes antes de dividirse. En la mayoría de las células somáticas, la duplicación de los centríolos comienza cerca de la transición entre las fases G_1 y S del ciclo celular. Este acontecimiento está estrechamente asociado con la activación del **complejo ciclina E-Cdk2** durante la fase S del ciclo celular (v. fig. 3-11). Este complejo fosforila directamente la

proteína chaperona nuclear **nucleofosmina/B23**, que es responsable del inicio de la duplicación de los centríolos.

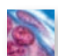
En la mayor parte de las células, la duplicación comienza con la división del par de centríolos, seguida de la aparición de una pequeña masa de material fibrilar o granular en el extremo proximal lateral de cada centríolo original. Debido a que el par de centríolos existente sirve como un centro para la formación del orgánulo, este proceso de duplicación centriolar recibe el nombre de **mecanismo centriolar** (v. fig. 2-54). Los **gránulos fibrosos** se fusionan en estructuras esféricas densas llamadas deuterosomas, que dan lugar al **procentriolo** (o brote), el cual se alarga gradualmente para formar un apéndice en ángulo recto respecto del progenitor (v. fig. 2-54). Los microtúbulos comienzan a desarrollarse a medida que la masa de gránulos fibrosos crece (a menudo durante la fase S y el final de la fase G_2 del ciclo celular) y aparecen primero con la forma de un anillo de nueve túbulos simples, después como dobletes y por último como tripletes. Conforme los procentríolos maduran durante las fases S y G_2 del ciclo celular, cada par progenitor–hija migra alrededor del núcleo. Antes de la aparición de la mitosis, los centríolos con material pericentriolar amorfo alrededor de ellos se posicionan en los lados opuestos del núcleo y producen microtúbulos astrales. Con esto, definen los polos entre los cuales se desarrolla el huso mitótico bipolar.

La diferencia importante entre la duplicación de los centríolos durante la mitosis y durante la ciliogénesis está en el hecho de que durante la mitosis, un solo centríolo hija brota del sector lateral del orgánulo progenitor, en tanto que durante la ciliogénesis, pueden desarrollarse hasta 10 centríolos alrededor del progenitor.

Cuerpos basales

El desarrollo de los cilios en la superficie celular requiere la presencia de cuerpos basales, estructuras derivadas de los centríolos.

Cada cilio requiere un **cuerpo basal**. La generación de centríolos, que ocurre durante el proceso de **ciliogénesis**, es la responsable de la producción de cuerpos basales. Los centriolos recién formados migran a la superficie apical de la célula y sirven como centros organizadores para el ensamblaje de los microtúbulos del cilio. La estructura central (axonema) de un cilio móvil está compuesta de un conjunto microtubular complejo que presenta dos microtúbulos centrales rodeados por nueve dobletes microtubulares (configuración 9 + 2). La función organizadora del cuerpo basal difiere de la del MTOC. Los dobletes de microtúbulos del axonema son contínuos con los microtúbulos A y B del cuerpo basal, a partir de los cuales se desarrollan por la adición de dímeros de tubulina α y β en el extremo plus de crecimiento. El capítulo 5 sobre tejido epitelial brinda una descripción detallada de la estructura de los cilios y de los cuerpos basales y del proceso de ciliogénesis.



INCLUSIONES

Las inclusiones contienen productos de la actividad metabólica de la célula y consisten principalmente en gránulos de pigmento, gotitas de lípidos y glucógeno.

Las **inclusiones** son estructuras citoplasmáticas o nucleares con propiedades de tinción características, que se forman por productos metabólicos de la célula. Se consideran componentes celulares sin movimiento y sin vida. Algunas de ellas, como los gránulos de pigmento, están rodeadas por una membrana plasmática; otras (p.ej., las gotitas de lípido o el glucógeno) en cambio residen dentro de la matriz nuclear o citoplasmática.

- La **lipofuscina** es un pigmento pardo dorado visible en preparados de rutina teñidos con H&E. Se puede observar con facilidad en las células que no se dividen, como las neuronas y las células musculares cardíacas y esqueléticas. La lipofuscina se acumula durante años en la mayoría de las células eucarióticas como resultado de la senectud celular (envejecimiento); por lo tanto, con frecuencia recibe el nombre de **pigmento "de desgaste"**. La lipofuscina es un conglomerado de lípidos oxidados, fosfolípidos, metales y moléculas orgánicas que se acumulan dentro de las células como consecuencia de la degradación oxidativa mitocondrial y de la digestión lisosómica. Las células fagocíticas, como los macrófagos, también podrían contener lipofuscina, la que se acumula a partir de la digestión de bacterias, partículas extrañas, detritos celulares y sus propios orgánulos. Experimentos recientes señalan que la acumulación de lipofuscina podría ser un indicador exacto del estrés celular.
- La **hemosiderina** es un **complejo de hierro depositado** que se encuentra dentro del citoplasma de muchas células. Es muy probable que esté formado por residuos no digeribles de la hemoglobina, y su presencia se relaciona con la fagocitosis de los eritrocitos.
  La hemosiderina se detecta con más facilidad en el bazo, donde se fagocitan los eritrocitos envejecidos, pero también se puede encontrar en los macrófagos alveolares del tejido pulmonar, en especial después de una infección pulmonar acompañada de una hemorragia leve en los alvéolos. Con el microscopio óptico se observan como gránulos pardos oscuros, casi indistinguible de los de la lipofuscina. Los gránulos de hemosiderina pueden teñirse en forma diferencial utilizando métodos histoquímicos para la detección de hierro.
- El **glucógeno** es un polímero muy ramificado que se utiliza como forma de almacenamiento de la glucosa. No se tiñe con las técnicas de preparación de rutina que utilizan H&E. Sin embargo, puede observarse con el microscopio óptico si se aplican procedimientos de fijación y tinción especiales (como el azul de toluidina o el método PAS). Los hepatocitos y las células musculares estriadas, que suelen contener grandes cantidades de glucógeno, pueden mostrar regiones vacías donde se localiza el glucógeno. En la microscopia electrónica (ME) el glucógeno aparece como gránulos con un diámetro de 25 nm a 30 nm o como aglomeraciones de estos gránulos que con frecuencia ocupan porciones importantes del citoplasma (fig. 2-59).
- Las **inclusiones lipídicas (gotitas de grasa)** suelen ser inclusiones nutritivas que suministran energía para el metabolismo celular. Las gotitas de lípidos pueden aparecer en la célula durante un breve período (p. ej., en las células intestinales absortivas) o pueden residir durante un período prolongado (p.ej., en los adipocitos). En

los adipocitos, las inclusiones lipídicas con frecuencia ocupan la mayor parte del volumen citoplasmático y comprimen los otros orgánulos de modo que forman un borde citoplasmático delgado en la periferia celular. Las gotas de lípidos suelen ser extraidas por medio de los solventes orgánicos que se aplican en la preparación de tejidos para la microscopia tanto óptica como electrónica. Lo que se observa como una gotita de grasa en el microscopio óptico es en realidad un hueco en el citoplasma que representa el sitio del cual se extrajo el lípido. En las personas con defectos genéticos en las enzimas que participan en el metabolismo lipídico, las gotitas de lípidos se pueden acumular en sitios no habituales o en cantidades anómalas. Estos trastornos se clasifican como enfermedades por almacenamiento de lípidos.

- Las **inclusiones cristalinas** contenidas en ciertas células se reconocen con el microscopio óptico. En los seres humanos, tales inclusiones se encuentran en las células de Sertoli (sustentaculares) y en las células de Leydig (intersticiales) del testículo. Con el MET, se han detectado inclusiones cristalinas en muchos tipos de células y en casi todas las partes de la célula, incluso en el núcleo y en la mayor parte de los orgánulos citoplasmáticos. Si bien algunas de estas inclusiones contienen proteínas de virus, material de almacenamiento o metabolitos celulares, la importancia de otras aún no se ha dilucidado.



MATRIZ CITOPLASMÁTICA

La matriz citoplasmática es un gel acuoso concentrado que está compuesto por moléculas de diferentes tamaños y formas.

La **matriz citoplasmática** (sustancia fundamental o **citosol**) muestra una estructura poco específica con la microscopia óptica o con la microscopia electrónica de transmisión (MET) convencional y se ha descrito tradicionalmente como una solución acuosa concentrada que contiene moléculas de diferentes tamaños y formas (p.ej., electrolitos, metabolitos, ARN y proteínas sintetizadas). En la mayor parte de las células, es el compartimento simple más grande. La matriz citoplasmática es el sitio de los procesos fisiológicos que son fundamentales para la existencia celular (síntesis y degradación proteica, degradación de sustancias nutritivas). Los estudios con microscopía electrónica de alto voltaje (MEAV) de secciones de 0,25 μm a 0,5 μm revelan una compleja red estructural tridimensional de **finas hebras microtrabeculares** y **vinculadores cruzados**. Esta red proporciona un sustrato estructural sobre el cual ocurren las reacciones citoplasmáticas, como aquellas en las que participan ribosomas libres, y el transporte citoplasmático y el desplazamiento regulado y dirigido de los orgánulos.



Puntos esenciales
Citoplasma celular

GENERALIDADES DE LA CÉLULA Y EL CITOPLASMA

- Las **células** son las unidades estructurales y funcionales básicas de todos los organismos multicelulares.
- Las células tienen dos compartimentos principales: **el citoplasma** (contiene **orgánulos** e **inclusiones** rodeadas por la **matriz citoplasmática**) y el **núcleo** (contiene el genoma).
- Los orgánulos son complejos metabólicamente activos o compartimentos clasificados en orgánulos **membranosos** y **no membranosos.**

ORGÁNULOS MEMBRANOSOS

- La **membrana plasmática** es una estructura de bicapa lipídica anfipática que puede verse con el MET. Está compuesta de fosfolípidos, colesterol, proteínas integrales de membrana incluidas y proteínas periféricas adheridas a sus superficies.
- Las **proteínas integrales de membrana** cumplen funciones importantes en el metabolismo, regulación e integración celular. Éstas incluyen bombas, conductos, proteínas receptoras, proteínas de enlace, enzimas y proteínas estructurales.
- Las **balsas lipídicas** representan microdominios en la membrana plasmática que contienen altas concentraciones de colesterol y glucoesfingolípidos. Son plataformas de señalización móviles que transportan proteínas de membrana integrales y periféricas.
- La membrana plasmática se invagina, lo que permite la **brotación vesicular.** La brotación de vesículas permite que las moléculas ingresen en la célula (**endocitosis**), abandonen la célula (**exocitosis**), o viajen dentro del citoplasma celular en vesículas de transporte.
- La **endocitosis** es la incorporación celular de líquidos y macromoléculas. Depende de tres mecanismos diferentes: la **pinocitosis** (incorporación de líquidos y pequeñas proteínas disueltas), la **fagocitosis** (incorporación de partículas grandes), y la **endocitosis mediada por receptores** (incorporación de moléculas específicas que se fijan a los receptores).
- La **formación de vesículas** durante la endocitosis mediada por receptores implica la interacción con la proteína clatrina, la cual se ensambla en forma de jaula similar a un cesto visible con el EM como **fositas con cubierta o vesículas con cubierta**.
- La **exocitosis** es el proceso de secreción celular por el cual las vesículas de transporte, al unirse con la membrana plasmática, vierten su contenido en el espacio extracelular. En la **exocitosis constitutiva**, el contenido de las vesículas de transporte se envía y se descarga en la membrana plasmática en forma continua. En la **exocitosis de secreción regulada**, el contenido de las vesículas se almacena dentro de la célula y se libera por estimulación hormonal o nerviosa.
- Los **lisosomas** son orgánulos digestivos con abundancia de enzimas hidrolíticas que degradan sustancias derivadas de la endocitosis y de la célula misma (autofagia). Posee una membrana singular compuesta de proteínas estructurales específicas resistentes a la digestión hidrolítica.
- Los **lisosomas se desarrollan a partir de endosomas** que reciben las proteínas lisosómicas neosintetizadas (enzimas y proteínas estructurales) orientadas a través de las señales de localización lisosómica de **manosa-6-fosfato (M-6-P).**
- Los **proteasomas** son orgánulos no membranosos que también funcionan en la degradación de proteínas. Consisten en complejos proteicos citoplasmáticos que destruyen las proteínas dañadas (mal plegadas) o no deseadas que han sido marcadas para su destrucción con **ubiquitina**, sin la participación de los lisosomas.
- El **RER** constituye una región del retículo **endoplásmico** asociada con **ribosomas**. Es el sitio de síntesis de proteínas y de modificación postraduccional de las proteínas recién sintetizadas. El RER está muy bien desarrollado en las células secretoras activas y es visible con el microscopio óptico como una región basófila (**ergastoplasma**).
- El **REL** consiste en túbulos anastomosados que no se asocian con ribosomas. Contiene **enzimas desintoxicantes** (hígado) y enzimas para el **metabolismo de los lípidos** y del glucógeno. El REL también sirve como reservorio de Ca^{2+} en las células osteomusculares. El **aparato de Golgi** consiste en una serie apilada (rimeros) de cisternas aplanadas y cumple funciones en la modificación postraduccional, clasificación y envasado de proteínas dirigidas a cuatro destinos celulares principales: **membrana plasmática apical** y **basolateral**, **endosomas** y **lisosomas** y **citoplasma apical** (para almacenamiento y/o secreción).
- Las **mitocondrias** son orgánulos móviles alargados que contienen la **cadena de transporte de electrones** de las enzimas respiratorias para generar ATP. Son abundantes en las células que generan y gastan grandes cantidades de energía y regulan la **apoptosis** (muerte celular programada).
- Los **peroxisomas** son orgánulos pequeños que participan en la producción y degradación de H_2O_2 y en la degradación de los ácidos grasos.

ORGÁNULOS NO MEMBRANOSOS

- Los **microtúbulos** son tubos huecos, rígidos y alargados (diámetro de 20 nm a 25 nm) compuestos por **tubulina α y tubulina β**. Se originan a partir de **anillos de tubulina** y dentro del MTOC, y su longitud cambia dinámicamente conforme se añaden o se quitan dímeros de tubulina en un proceso de remodelación constante conocido como **inestabilidad dinámica**.
- Los microtúbulos forman vías para el **transporte vesicular** intracelular y **husos mitóticos**; también son responsables del movimiento de los **cilios** y **flagelos** y del mantenimiento de la forma de la célula.
- El **movimiento de orgánulos intracelulares** a lo largo de los microtúbulos es generado por proteínas moleculares motoras (**dineínas** y **cinesinas**).
- Los **filamentos de actina** (microfilamentos) son más finos (diámetro de 6 nm a 8 nm), más cortos y más flexibles que los microtúbulos. Están compuestos por moléculas de **actina G** (**actina globulina**) polimerizada que forma **actina F** (**actina filamentosa**).
- Los filamentos de actina también son responsables de la **unión de la matriz extracelular a la célula (uniones focales)**, el movimiento de proteínas de la membrana, la formación del núcleo estructural de las microvellosidades y la locomoción celular a través de la creación de evaginaciones celulares (**lamelipodios** y **filipodios**).
- Las **proteínas motoras de la actina** (familia de la miosina), que hidroliza el ATP para proveer energía para el movimiento a lo largo del filamento de actina, son responsables de la contracción muscular.
- Los **filamentos intermedios** son filamentos resistentes (con un diámetro de 8 nm a 10 nm) que agrega estabilidad a la célula e interacciona con uniones celulares (desmosomas y hemidesmosomas).
- Los filamentos intermedios se forman a partir de subunidades de filamentos intermedios muy variables y no polares que incluyen **queratinas** (encontradas en las células epiteliales), **vimentina** (células derivadas del mesodermo), **desmina** (células musculares), **proteínas de neurofilamentos** (neuronas), **láminas** (núcleo) y **proteínas de filamentos perlados** (cristalino).
- Los **centríolos** son cilindros citoplasmáticos cortos, con forma de bastón, organizados en pares construidos a partir de **nueve tripletes de microtúbulos**. Constituyen el punto focal alrededor del cual se arma el MTOC y proporcionan **cuerpos basales** para los cilios y los flagelos y alinean el huso mitótico durante la división celular.

INCLUSIONES

- Las **inclusiones** contienen productos de la actividad metabólica celular y se componen de gránulos de pigmento (la **lipofuscina** es el **pigmento "de desgaste"** más común), **gotitas de lípidos** y **glucógeno**.

3

El núcleo celular



GENERALIDADES DEL NÚCLEO

El núcleo es un compartimento limitado por membrana el cual contiene el genoma (información genética) en células eucariotas.

El **núcleo** contiene información genética, junto con la maquinaria para la duplicación del ADN y la transcripción y el procesamiento del ARN. El núcleo de una célula que no está dividiéndose (**célula en interfase**), está formado por los siguientes componentes:

- La **cromatina** es el material nuclear organizado como eucromatina o heterocromatina. Contiene el ADN asociado con una masa aproximadamente igual de proteínas nucleares diversas (p.ej., las histonas), que son necesarias para la función del ADN.
- El **nucléolo** es una región pequeña dentro del núcleo que contiene los genes de ARN ribosómico (ARNr) transcripcionalmente activos, ARNr y proteínas. El nucléolo es el sitio de síntesis del ARNr y contiene proteínas reguladoras del ciclo celular.
- La **envoltura nuclear** es un sistema de doble membrana que rodea el núcleo de la célula. Está compuesta por una membrana interna y otra externa que están separadas por un espacio (cisterna perinuclear) y con perforaciones denominados **poros nucleares**. La membrana externa de la envoltura nuclear es continua con el retículo endoplasmático rugoso (RER) y, con frecuencia, presenta ribosomas adheridos (fig. 3-1).
- El **nucleoplasma** es todo el contenido nuclear que no es cromatina ni nucléolo.

Un examen microscópico simple del núcleo proporciona mucha información acerca del buen funcionamiento de la célula. La evaluación del tamaño, la forma y la estructura nuclear desempeña un importante papel en el diagnóstico de tumores. Por ejemplo, las células en proceso de muerte presentan alteraciones nucleares visibles. Las cuales comprenden:

- **cariólisis** o desaparición del núcleo debido a la disolución completa del ADN por el incremento de la actividad de la ADNasa;
- **picnosis**, o condensación de la cromatina que conduce a la retracción de los núcleos (éstos aparecen como masas basófilas densas) y
- **cariorrexis** o fragmentación de los núcleos (estos cambios suelen estar precedidos por picnosis).

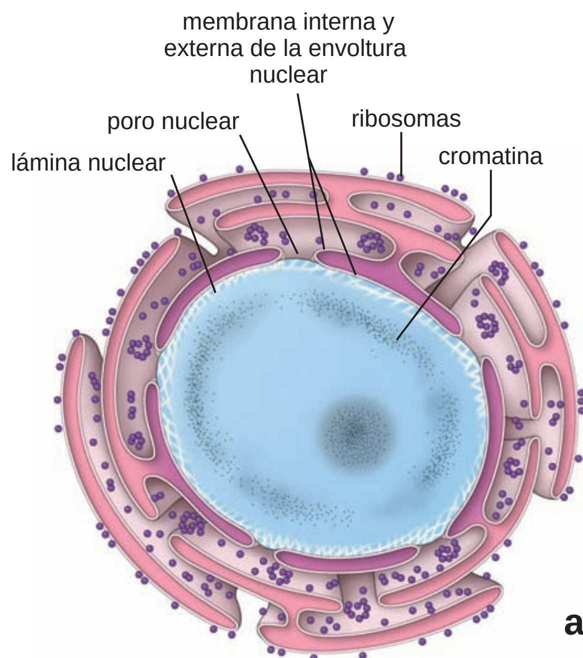


COMPONENTES NUCLEARES

Cromatina

La cromatina es un complejo de ADN y proteínas responsable de la basofília característica del núcleo.

Cada célula eucariótica contiene cerca de 6 000 millones de bits de información codificados en la estructura del ADN, el cual tiene una longitud total aproximada de 1,8 m. La longitud de la molécula de ADN es unas 100 000 veces mayor que el diámetro nuclear. Por lo tanto, el ADN debe estar muy



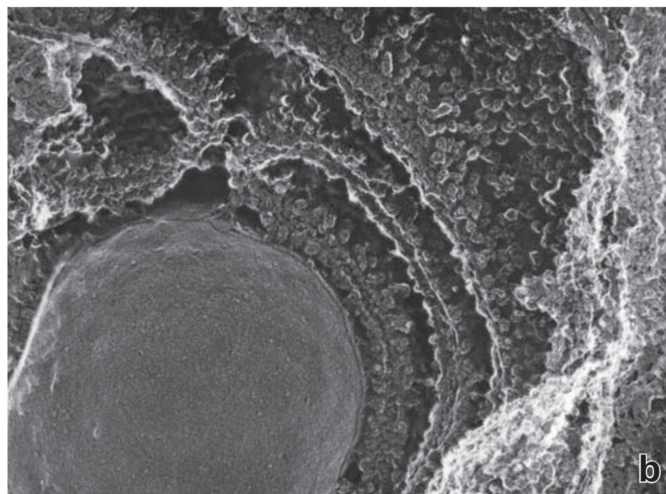


FIGURA 3-1 ▲ El núcleo y su relación con el RER a. La pared nuclear está compuesta por una envoltura de doble membrana que rodea el núcleo. La membrana externa es continua con las membranas del RER; por lo tanto, el espacio perinuclear se comunica con la luz del RER. La membrana interna es contigua a los filamentos intermedios nucleares que forman la lámina nuclear. **b.** Esta fotomicrografía electrónica, preparada mediante la técnica de congelación rápida y grabado profundo, muestra el núcleo, el objeto esférico grande, rodeado por la envoltura nuclear. Nótese que la membrana externa posee ribosomas y es continua con el RER. 12 000 X. (Gentileza del Dr. John E. Heuser, Washington University School of Medicine.)

plegado y compactado en el núcleo de la célula. Esto se logra mediante la formación de un complejo singular de nucleoproteínas denominado **cromatina**. El complejo de cromatina está compuesto por ADN y proteínas estructurales. Un plegado adicional de la cromatina, como el que ocurre durante la mitosis, produce estructuras denominadas **cromosomas**. Cada célula humana contiene 46 cromosomas. Las proteínas de la cromatina incluyen cinco proteínas básicas denominadas **histonas** además de otras **proteínas no histonas.** Una propiedad de la compactación de la cromatina, es que facilita el acceso de la maquinaria de transcripción a aquellas regiones génicas que necesiten ser transcritas.

En el año 2003 se completó con éxito la secuenciación del genoma humano.

El **genoma humano** comprende toda la longitud del ADN humano que contiene la información genética incorporada en 46 cromosomas. La secuenciación del genoma humano tardó unos 13 años y fue finalizada en el año 2003 por el Proyecto del Genoma Humano. El genoma humano contiene una secuencia de nucleótidos de 2 850 millones de pares de bases que se encuentran organizados en unos 23 000 genes codificadores de proteínas. Durante muchos años se pensó que el genoma tenía únicamente dos copias de cada gen. Sin embargo, descubrimientos recientes han revelado que la cantidad de copias de grandes segmentos del ADN puede variar. Tales **variaciones en el número de copias** (**CNV** por copy number variations) están ampliamente difundidas en el genoma humano y muy probablemente conduzcan a desequilibrios genéticos. Por ejemplo, los genes que se creía que aparecían siempre en dos copias por genoma, algunas veces tienen una, tres o más copias. Una definición previa de **gen**, como un segmento del ADN implicado en la producción de la cadena de polipéptidos, se ha actualizado recientemente y ahora se afirma que un gen consiste en la unión de secuencias genómicas que codifican un conjunto coherente de productos funcionales con superposición potencial.

En general, en el núcleo se encuentran dos formas de cromatina: una forma condensada que recibe el nombre de *heterocromatina* y una forma dispersa que se denomina *eucromatina*.

En la mayoría de las células, la cromatina no presenta un aspecto homogéneo; por el contrario, cúmulos de cromatina densamente teñida están incluidos en un fondo de tinción más claro. El material densamente teñido es cromatina muy condensada denominada **heterocromatina**, y el material de tinción más claro (donde se localizan la mayoría de los genes transcripcionalmente activos) es una forma dispersa llamada **eucromatina**. Los grupos fosfato del ADN son responsables por la basofília característica de la cromatina (pág. 7).

Existen dos tipos identificables de heterocromatina: la constitutiva y la facultativa. **La heterocromatina constitutiva** contiene las mismas regiones de secuencias muy repetitivas y genéticamente inactivas del ADN, que son condensadas y consistentemente incorporadas en las mismas regiones del cromosoma cuando se compara con otras células. En los cromosomas cercanos a los centrómeros y a los telómeros, se encuentran grandes cantidades de heterocromatina constitutiva. La **heterocromatina facultativa** también está condensada y no participa en el proceso de transcripción. A diferencia de la heterocromatina constitutiva, la facultativa no es repetitiva y tiene una ubicación nuclear y cromosómica inconsistente cuando se la compara con otros tipos de células. La heterocromatina facultativa puede sufrir transcripción activa en ciertas células (v. la descripción de corpúsculo de Barr en la

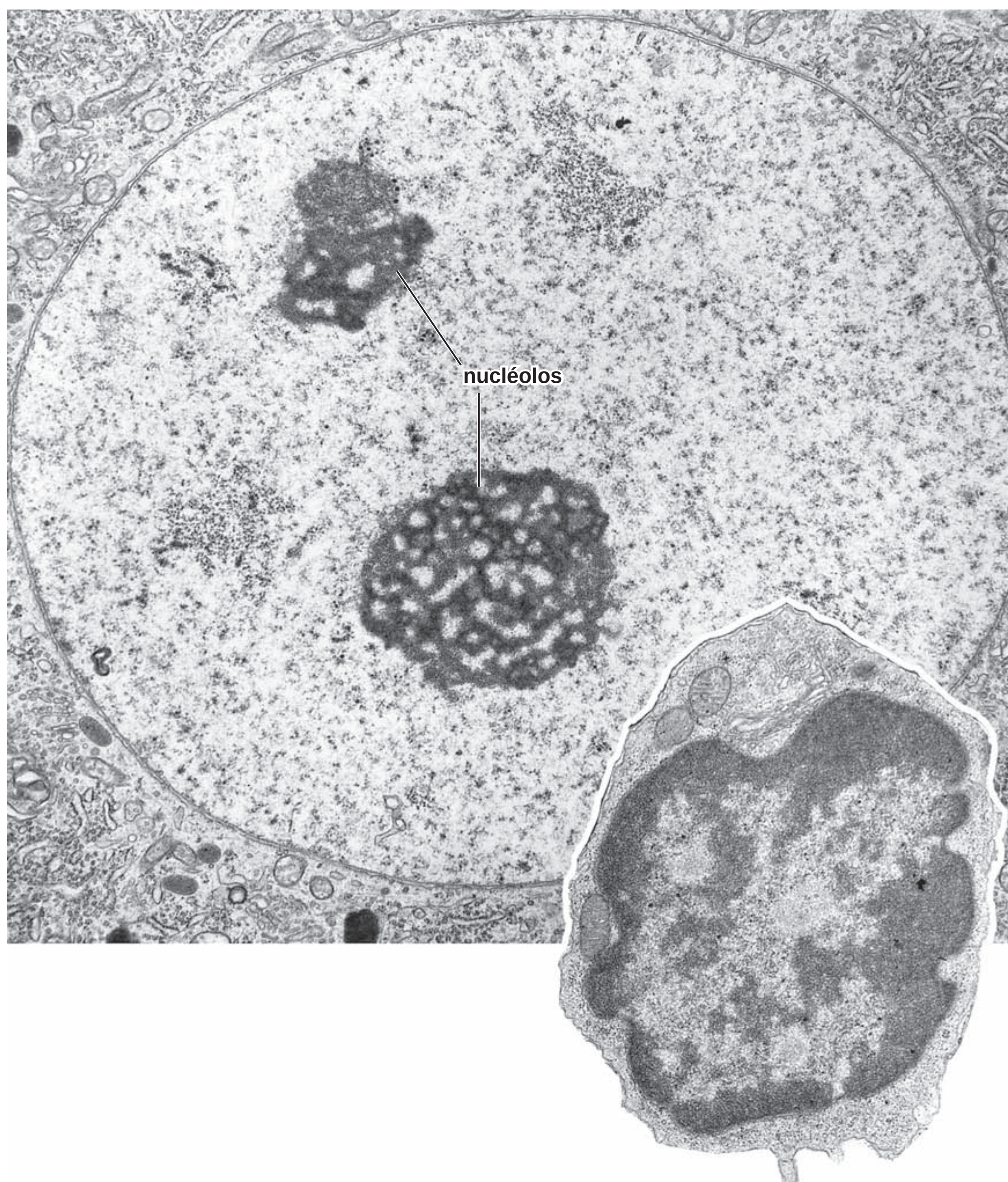


FIGURA 3-2 ▲ Fotomicrografía electrónica de los núcleos de dos tipos celulares diferentes. La fotomicrografía electrónica muestra los núcleos de una neurona. En el plano de corte están incluidos dos nucléolos. El núcleo de esta célula activa, con excepción de los nucléolos, está compuesto por la cromatina casi completamente extendida o eucromatina. 10 000 X. **Recuadro.** Los núcleos más pequeños pertenecen a un linfocito circulante (en la fotomicrografía se ve toda la célula). Es una célula relativamente inactiva. Nótese la escasez de citoplasma y orgánulos citoplasmáticos. La cromatina nuclear está muy condensada (heterocromatina). Las áreas más claras corresponden a la eucromatina.13 000 X.

página 85) debido a condiciones específicas, como las etapas explícitas del ciclo celular, los cambios en la ubicación nuclear (es decir, el desplazamiento desde el centro a la periferia) o la transcripción activa de un solo alelo de un gen (expresión monoalélica del gen).

La heterocromatina se distribuye en tres regiones (fig. 3-2):

- La **cromatina marginal** se encuentra en la periferia del núcleo (la estructura que los microscopistas ópticos antes llamaban *membrana nuclear* en realidad consiste, en su mayor parte, en cromatina marginal).
- Los **cariosomas** son cuerpos discretos de cromatina de tamaño y forma irregular que se encuentran en todo el núcleo.
- La **cromatina asociada con el nucléolo** es cromatina que se encuentra en relación con el nucléolo.

La heterocromatina se tiñe con hematoxilina y con colorantes básicos; también se observa bien con la técnica de Feulgen (una reacción histoquímica específica para la desoxirribosa del ADN, pág. 7) y con colorantes fluorescentes vitales como los de Hoescht y el yoduro de propidio. La heterocromatina es la que permite la tinciónconspicua del núcleo en preparados con hematoxilina y eosina (H&E).

La eucromatina no se detecta con la microscopia óptica. Está presente dentro del nucleoplasma en las regiones “claras” entre la heterocromatina y alrededor de ella. En las fotomicrografías electrónicas de rutina, no se observa una delineación

precisa entre la eucromatina y la heterocromatina; ambas tienen una apariencia filamentosa y granular pero la eucromatina está menos compactada.

La eucromatina indica cromatina activa, esto es, cromatina que se extiende de manera que la información genética en el ADN pueda leerse y transcribirse. Es prominente en células metabólicamente activas, como en las neuronas y en los hepatocitos. La heterocromatina predomina en las células metabólicamente inactivas, como en los linfocitos pequeños circulantes y en los espermatozoides o en las células que sintetizan un producto principal, como en las células plasmáticas.

Las unidades más pequeñas de la estructura de la cromatina son los complejos macromoleculares de ADN e histonas, denominados nucleosomas.

Los **nucleosomas** se encuentran tanto en la eucromatina como en la heterocromatina y en los cromosomas. Estas partículas de 10 nm de diámetro representan el primer nivel de plegado de cromatina y se forman por el enrollamiento de la molécula de ADN alrededor de un núcleo proteico. Este paso acorta unas siete veces la molécula de ADN en relación con la molécula de ADN desplegada. El centro del nucleosoma se compone de **ocho moléculas de histonas** (denominado octámero). La molécula de ADN gira dos veces (unos 146 pares de nucleótidos) alrededor del octámero central. El ADN se extiende entre cada partícula como un filamento de 2 nm que se une con nucleosomas adyacentes. Cuando se extrae la cromatina del núcleo, la subestructura nucleosómica de la cromatina es visible en el microscopio de transmisión electrónica (MET) y con frecuencia se describe como **"cuentas de un collar"** (fig. 3-3a).

En el paso siguiente, una larga hebra de nucleosomas se enrolla para producir una **fibrilla de cromatina de 30 nm**. Seis nucleosomas completan una vuelta en la espiral de la fibrilla de cromatina, la que es casi 40 veces más corta que el ADN desplegado. Segmentos largos de fibrillas de cromatina de 30 nm se organizan adicionalmente en regiones **formando bucles o asas** (que contienen de 15 000 a 100 000 pares de bases), que se fijan a la **armazón cromosómica o matriz nuclear** compuesta por proteínas no histonas. En la heterocromatina, las fibras de cromatina están fuertemente compactadas y plegadas entre sí; en la eucromatina, las fibrillas de cromatina están organizadas en forma menos compacta.

En las células en división, la cromatina está condensada y organizada en cuerpos bien definidos denominados cromosomas.

Durante la división mitótica, las **fibras de cromatina** formadas a partir de las regiones de bucles de cromatina unidas a una armazón proteico flexible, son sometidas a condensación para formar **cromosomas** *(Gr., chroma=color y soma=cuerpo)*. Cada cromosoma está formado por dos **cromátides** que están unidas en un punto llamado **centrómero** (fig. 3-3b). La naturaleza doble del cromosoma se produce en la fase de síntesis (S) del ciclo celular (v. pág. 97), durante la cual el ADN se replica anticipándose a la siguiente división mitótica.

El área ubicada en cada extremo del cromosoma recibe el nombre de **telómero**. Los telómeros se acortan con cada división celular. Estudios recientes indican que la longitud del telómero es un indicador importante de la vida útil de la célula.

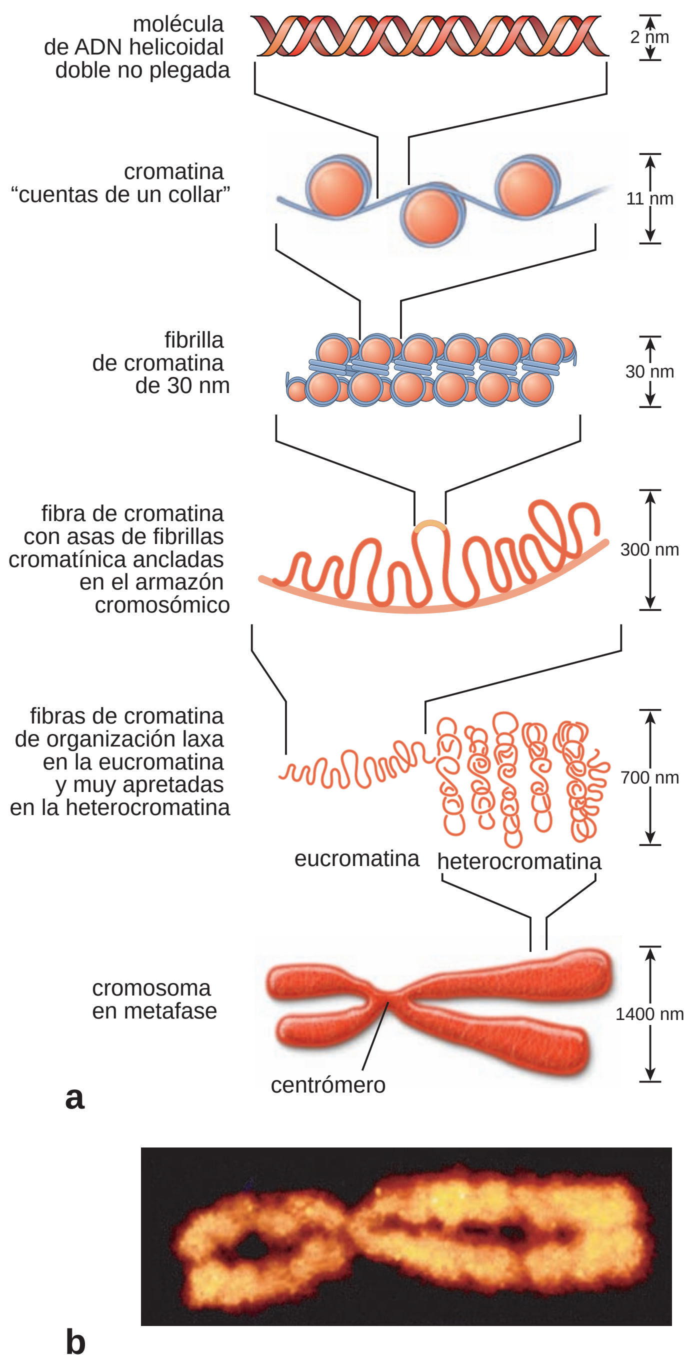


FIGURA 3-3 ▲ Condensación de la cromatina para formar la estructura cromosómica. a. En este diagrama se muestran los pasos secuenciales en la condensación de la cromatina nuclear, que se inician en la hélice doble del ADN y finalizan en la forma muy condensada encontrada en los cromosomas. **b.** Estructura del cromosoma 2 humano en metafase, como se observa en la imagen del microscopio de fuerza atómica. 20 000 X. (Gentileza del Dr. Tatsuo Ushiki.)

Para sobrevivir en forma indefinida (ser "inmortalizada"), las células deben activar un mecanismo que mantiene la longitud del telómero. Por ejemplo, en células que se han transformado en malignas, está presente una enzima denominada **telomerasa** que añade secuencias de nucleótidos repetidos al extremo del telómero. Recientemente, la expresión de esta enzima ha demostrado extender la vida útil de las células.

Con excepción de los gametos maduros, el óvulo y el espermatozoide, las células humanas contienen **46 cromosomas** organizados como **23 pares homólogos** (cada cromosoma en

el par tiene la misma forma y tamaño). Veintidós pares tienen cromosomas idénticos (es decir, cada cromosoma del par contiene la misma porción del genoma) y se denominan **autosomas**. El vigésimo tercer par de cromosomas está formado por los **cromosomas sexuales**, designados **X** o **Y**. En las mujeres se encuentran dos cromosomas X, y en los hombres un cromosoma X y un Y. La cantidad de los cromosomas, 46, se encuentra en la mayoría de las células somáticas del cuerpo y se llama cantidad **diploide (2n)**. Para simplificar la descripción de los cambios en la cantidad de cromosomas y del ADN durante la mitosis y la meiosis, utilizaremos la letra **(n)** minúscula para referirnos a la cantidad de cromosomas y la letra **(d)** minúscula para el contenido de ADN. Los cromosomas diploides poseen la cantidad **2d** de ADN justo después de la división celular pero poseen el doble de esa cantidad, es decir **4d** de ADN, después de la fase S (v. pág. 99).

Como consecuencia de la **meiosis**, los óvulos y los espermatozoides sólo poseen 23 cromosomas, la cantidad haploide **(1n)**, al igual que la cantidad haploide de ADN **(1d)**. La cantidad cromosómica somática **(2n)** y la cantidad diploide **(2d)** de ADN se restablecen en la **fecundación** por la fusión del núcleo del espermatozoide con el núcleo del óvulo.

En un cariotipo, los pares cromosómicos se clasifican de acuerdo con su tamaño, con su forma y con el color de fluorescente emitido.

Una preparación de cromosomas derivados de la ruptura mecánica de las células en división (que luego se fijan, se colocan en una placa para microscopio y se tiñen) recibe el nombre de **extendido metafásico**. En el pasado, los cromosomas se teñían en forma rutinaria con el colorante de Giemsa; pero, con el desarrollo reciente de las técnicas de hibridación *in situ*, para ver un extendido cromosómico ahora se suele utilizar el procedimiento de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH). Estos extendidos se observan con el microscopio de fluorescencia, y después se utilizan cámaras controladas por ordenador para capturar las imágenes de los pares cromosómicos. El programa de procesamiento de imágenes clasifica los pares cromosómicos de acuerdo con su morfología para formar un **cariotipo** (v. fig. C3-1.1a). En la actualidad, una gran variedad de sondas moleculares comercialmente disponibles se utilizan en las **pruebas citogenéticas** para diagnosticar trastornos causados por anomalías cromosómicas, como las no disyunciones, las transposiciones (v. fig. C3-1.1a), las deleciones (v. fig. C3-1.1b) y las duplicaciones de sitios génicos específicos. Los cariotipos también se utilizan para la determinación prenatal del sexo fetal y para el diagnóstico prenatal de ciertas enfermedades genéticas (v. fig. 1-7).

El corpúsculo de Barr representa una región de heterocromatina facultativa que puede utilizarse para identificar el sexo de un feto.

Algunos cromosomas están reprimidos en el núcleo en interfase y existen sólo en la forma heterocromática muy compactada. Un **cromosoma X** de una mujer es un ejemplo de estos cromosomas y puede utilizarse para identificar el sexo del feto. Este cromosoma fue descubierto en 1949 por Barr y Bartram en las neuronas de gatas donde aparece un corpúsculo redondeado bien teñido, que en la actualidad se conoce como **corpúsculo de Barr,** adyacente al nucléolo. En las mujeres, el corpúsculo de Barr representa una región condensada de **heterocromatina facultativa** que no participa en el proceso de transcripción. Durante el desarrollo embrionario, un cromosoma X elegido aleatoriamente en un cigoto femenino sufre la condensación de cromatina de todo el cromosoma X, y este estado se mantiene durante toda la vida del organismo. Si bien el corpúsculo de Barr se encontró originalmente en cortes de tejido, más tarde se demostró que cualquier cantidad relativamente grande de células preparadas en un extendido (p.ej., células raspadas de la mucosa oral a la altura de las mejillas o neutrófilos de un extendido sanguíneo) puede utilizarse para buscar estos corpúsculos. En las células de la mucosa oral, el corpúsculo de Barr se localiza junto a la envol-

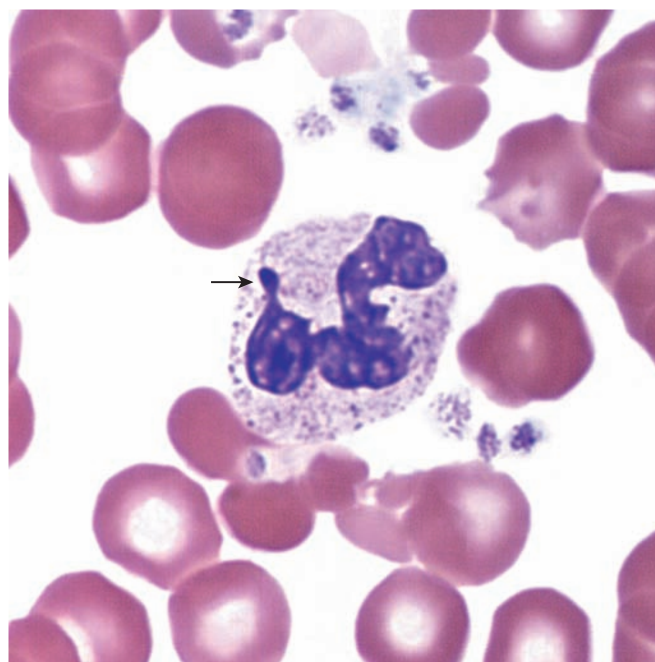


FIGURA 3-4 ▲ Fotomicrografía de un neutrófilo en un extendido de sangre de una paciente femenina. El segundo cromosoma X de la mujer se concentra en el núcleo de la interfase y puede verse en el neutrófilo como un apéndice con apariencia de palillo de tambor *(flecha)* sobre el lóbulo nuclear. 250 X.

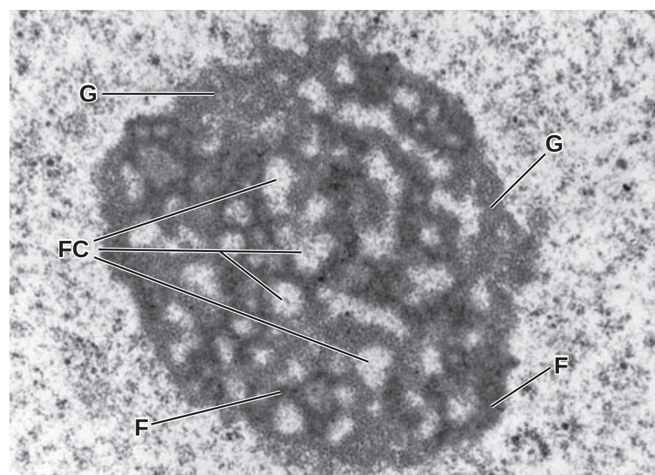


FIGURA 3-5 ▲ Fotomicrografía electrónica del nucléolo. En este nucléolo de una neurona, se observan los centros fibrilares *(FC)* rodeados por material fibrilar *(F)* y granular (G). Esta malla formada por ambos materiales recibe el nombre de *nucleolonema*. El ARNr, el ADN con genes codificadores de ARNr y las proteínas específicas se localizan en los intersticios del nucleolonema. 15 000 X.

CUADRO 3-1 Correlación clínica: pruebas citogenéticas

Las **pruebas citogenéticas** son un componente importante en el diagnóstico y la valoración de trastornos genéticos y hacen referencia al análisis de los cromosomas. Las anomalías cromosómicas ocurren en aproximadamente el 0,5 % de los nacimientos vivos y se detectan en cerca del 50 % de los casos de las pérdidas de embarazo en el primer trimestre (abortos espontáneos) y en cerca del 95 % de las diversas células tumorales. El análisis cromosómico puede realizarse sobre sangre periférica, médula ósea, tejidos (tales como la piel o las vellosidades coriónicas procedentes de las biopsias) y las células obtenidas del líquido amniótico durante la amniocentesis.

Los estudios sobre los cromosomas comienzan con la extracción de los cromosomas enteros de los núcleos de las células en división. Entonces, estos cromosomas se colocan sobre portaobjetos de vidrio, se hibridan con sondas fluorescentes especiales (técnica FISH) y se examinan bajo el microscopio. Una sonda de ADN fluorescente produce una señal microscópica brillante cuando la sonda se hibrida con una parte especifica de un cromosoma particular. Para obtener una imagen de todos los cromosomas, se utiliza una mezcla de diferentes sondas para producir diferentes colores en cada cromosoma. Los cariotipos marcados mediante este método permiten que los citogenetistas realicen un análisis exhaustivo de los cambios en la cantidad de cromosomas y de anomalías cromosómicas, como las adiciones o eliminaciones. Los pares de cromosomas están numerados en el cariotipo y el sexo masculino está indicado por la presencia de cromosomas X e Y (v. fig. C3-1.1a). El recuadro blanco en la figura C3-1.1a muestra un par de cromosomas XX característico del sexo femenino.

A veces, una parte de un cromosoma se rompe y se adosa a otro cromosoma. Cuando esto sucede, la anomalía se denomina **translocación**. Nótese que el recuadro rojo en la figura C3-1.1a muestra una translocación entre el cromosoma 8 y el 14 (t8;14). En esta imagen en colores se observa con claridad que una parte del cromosoma 8 original (región celeste) ahora está adherida al cromosoma 14, y una pequeña porción del cromosoma 14 (región roja) es ahora parte del cromosoma 8. Estas translocaciones cromosómicas están presentes en los linfomas (cáncer de células sanguíneas), como la leucemia mieloide aguda (AML), el linfoma no Hodgkin (NHL) y el linfoma de Burkitt.

En la figura R3-1.1b, un extendido metafásico obtenido a partir de linfocitos cultivados de un paciente sospechado de padecer **síndrome de Angelman/ Prader-Willi (PWS/AS)** se ha hibridado con varias sondas de ADN que reaccionan con el cromosoma 15 (en el recuadro amarillo se muestra un par cromosómico aumentado a partir del cromosoma 15). La sonda verde (D15Z1) indica el centrómero del cromosoma 15. La sonda naranja contigua (D15S10) reacciona con la región PWS/AS del cromosoma 15. La deleción de esta región está asociada con la PWS/AS. Nótese que un homólogo del par cromosómico 15 ha perdido esta región (no se observa la señal naranja). La tercera sonda (PML), roja, reconoce la región distal del brazo largo del cromosoma 15 y es visible en ambos cromosomas. Son características del PWS/AS la incapacidad intelectual grave, la hipotonía muscular, la baja estatura, el hipogonadismo y la diabetes resistente a la insulina. Cuando la supresión es heredada de la madre, los pacientes desarrollan el síndrome de Angelman; cuando la heredan del padre, los afectados padecen el síndrome de Prader-Willi. La coloración de contraste de esta preparación se realizó con DAPI, que reacciona con el ADN bicatenario y exhibe fluorescencia azul.

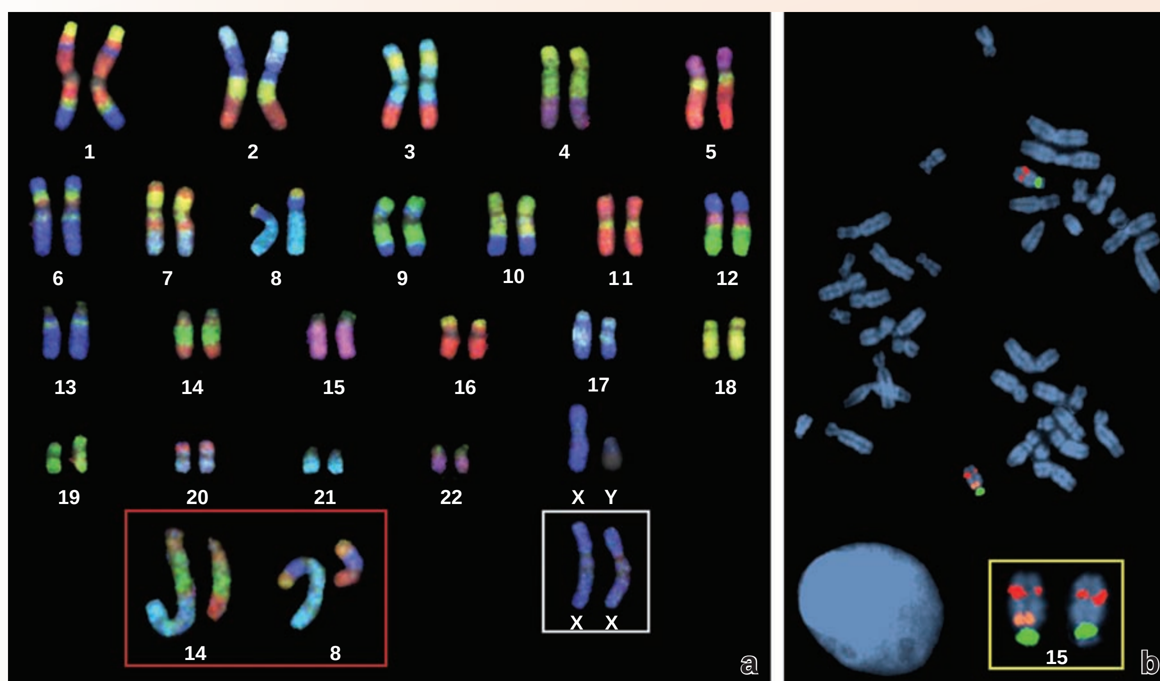


FIGURA F3-1.1 ▲ Cariotipos obtenidos con la técnica FISH. a. Cariotipo de un varón normal. El marco blanco muestra el par de cromosomas XX de una mujer normal. El marco rojo revela una anomalía en los cromosomas 14 y 8. (Gentileza de Applied Imaging International Ltd., Newcastle upon Tyne, United Kingdom). **b.** Un extendido en metafase de un paciente con síndrome de Angelman/ Prader-Willi. El *marco amarillo* muestra el par de cromosomas 15 aumentado. (Gentileza del Dr. Robert B. Jenkins).

tura nuclear. En los neutrófilos, el corpúsculo de Barr forma un apéndice con forma de palillo de tambor en uno de los lóbulos nucleares (fig. 3-4). Tanto en los cortes como en los extendidos, se deben examinar muchas células para encontrar aquellas cuya orientación es la adecuada para observar el corpúsculo de Barr.

Nucléolo

El nucléolo es el sitio donde se produce la síntesis del ARN ribosómico (ARNr) y el armado inicial de los ribosomas.

El **nucléolo** es una región no membranosa del núcleo que contiene los genes de ARNr transcripcionalmente activos. Es el sitio primario de producción y ensamblaje ribosómico. El nucléolo varia en tamaño pero está particularmente bien desarrollado en células activas en la síntesis de proteínas. Algunas células contienen más de un nucléolo (fig. 3-5). El nucléolo presenta tres regiones morfológicamente diferentes:

- **Centros fibrilares** que contienen asas de ADN de cinco cromosomas diferentes (13, 14, 15, 21 y 22) con genes de ARNr, ARN polimerasa I y factores de transcripción.
- **Material fibrilar (pars fibrosa)** que contiene genes ribosómicos en proceso de transcripción activa y grandes cantidades de ARNr.
- **Material granular (pars granulosa)** representa el sitio del armado ribosómico inicial y contiene partículas prerribosómicas densamente compactadas.

La red formada por el material granular y fibrilar se denomina **nucleolonema**. El ARNr está presente en ambos materiales, granular y fibrilar, y se organiza tanto en gránulos como en filamentos muy delgados y muy juntos, respectivamente. Los genes para las subunidades ribosómicas están ubicados en los intersticios de esta red y los transcribe la ARN polimerasa I. Después del procesamiento y de las modificaciones adicionales de los ARNr por los ARN nucleolares pequeños (ARNsno), las subunidades de ARNr se arman por medio de las proteínas ribosómicas importadas desde el citoplasma. Las subunidades ribosómicas armadas de forma parcial (prerribosomas) se exportan desde el núcleo a través de los poros nucleares para completar su armado en el citoplasma, donde se convierten en ribosomas maduros.

El nucléolo participa en la regulación del ciclo celular.

La **nucleostemina** es una nueva proteína identificada recientemente que se ha encontrado dentro del nucléolo. La nucleostemina es una proteína que interacciona con p53 para regular el ciclo celular e influye en la diferenciación celular (pág. 92). A medida que la diferenciación celular avanza, el nivel de esta proteína se reduce. La presencia de la nucleostemina en células malignas sugiere que podría cumplir un papel en su proliferación descontrolada (cuadro 3-2). Además, el ADN, el ARN, los retrovirus y sus proteínas víricas interaccionan con el nucléolo y originan la redistribución del material granular y fibrilar durante el curso de una virosis. Estos virus pueden utilizar componentes del nucléolo como parte de su propio proceso de replicación. La información disponible indica que los virus podrían interaccionar con el nucléolo y sus componentes para favorecer la transcripción y la traducción de proteínas víricas y, quizás, alterar el ciclo celular para promover la replicación del virus.

El nucléolo se tiñe intensamente con hematoxilina y con colorantes básicos, y metacromáticamente con tionina.

La relación de la basofília y la metacromasia del nucléolo con los grupos fosfato del ARN nucleolar se confirma por la digestión previa de las muestras con ribonucleasa (ARNsa), lo cual anula la tinción. Como ya se mencionó, el ADN está presente en el nucléolo; sin embargo, su concentración está por debajo de la capacidad de detección de la reacción de Feulgen. Por lo tanto, cuando se examinan con el microscopio óptico, los nucléolos aparecen Feulgen negativos, aunque con frecuencia aparecen rodeados por material Feulgen positivo que corresponde a la cromatina asociada con el nucléolo.

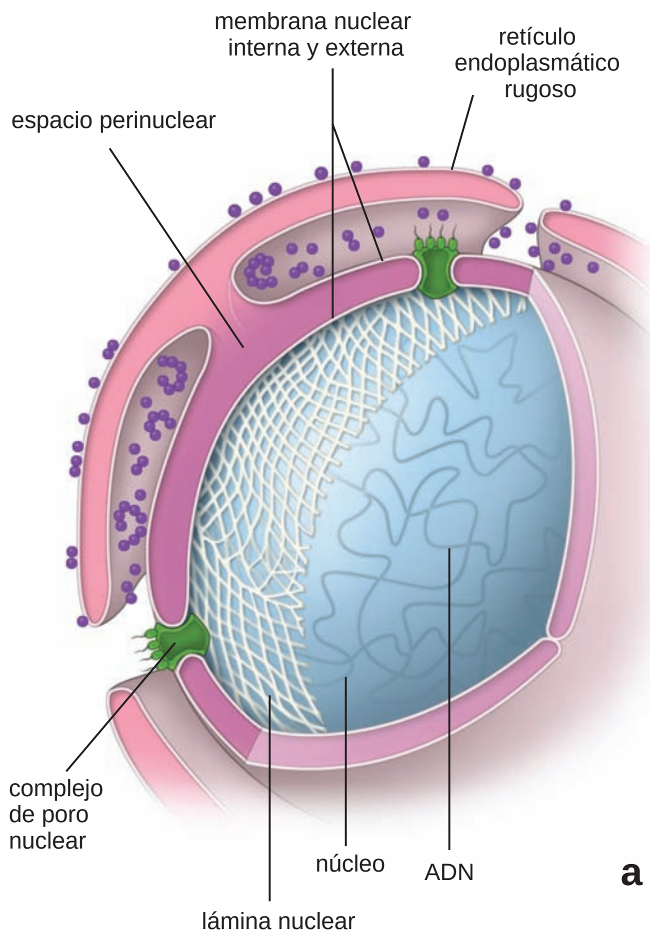
Envoltura nuclear

La envoltura nuclear, formada por dos membranas con un espacio entre ellas, la cisterna perinuclear, separa el nucleoplasma del citoplasma.

CUADRO 3-2 Correlación clínica: regulación del ciclo celular y tratamiento del cáncer.

La comprensión de los detalles de la **regulación del ciclo celular** ha tenido un impacto en la investigación sobre el cáncer y ha contribuido al desarrollo de nuevos tratamientos. Por ejemplo, se ha demostrado que la inactivación de genes supresores de tumores cumple una función en el crecimiento y división de las células cancerígenas. Las proteínas codificadas por estos genes son utilizadas por la célula a lo largo de varios puntos de control del daño del ADN. Por ejemplo, las mutaciones en el **gen 1 de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA-1)** y en el **gen 2 de susceptibilidad al cáncer de mama (BRCA-2)** se asocian con el incremento del riesgo de sufrir cáncer de mama bilateral. Los productos proteicos de ambos genes supresores de tumores, a saber, proteínas BRCA-1 y BRCA-2, participan en forma directa en múltiples procesos celulares en respuesta al daño del ADN, incluidas la activación del punto de control, la transcripción de genes y la reparación de las roturas de la hélice doble del ADN. Junto con la **proteína RAD-51**, que interviene en la recombinación homóloga y en la reparación del ADN, mantienen la estabilidad del genoma humano. Las proteínas BRCA defectuosas son incapaces de interactuar con la RAD-51. Mediante la búsqueda de mutaciones de estos genes en los pacientes examinados, se puede lograr un diagnóstico más precoz del cáncer.

En la actualidad también se sabe por qué en algunas personas las **mutaciones p53** tornan sus tumores resistentes a la radioterapia. Los puntos de control del daño del ADN detectan la lesión del ADN causada por los procedimientos radioterapéuticos, lo que provoca que las células cancerígenas detengan su ciclo celular. Sin embargo, estas células no morirán debido a la ausencia de la p53 funcional, que es la encargada de desencadenar la apoptosis.



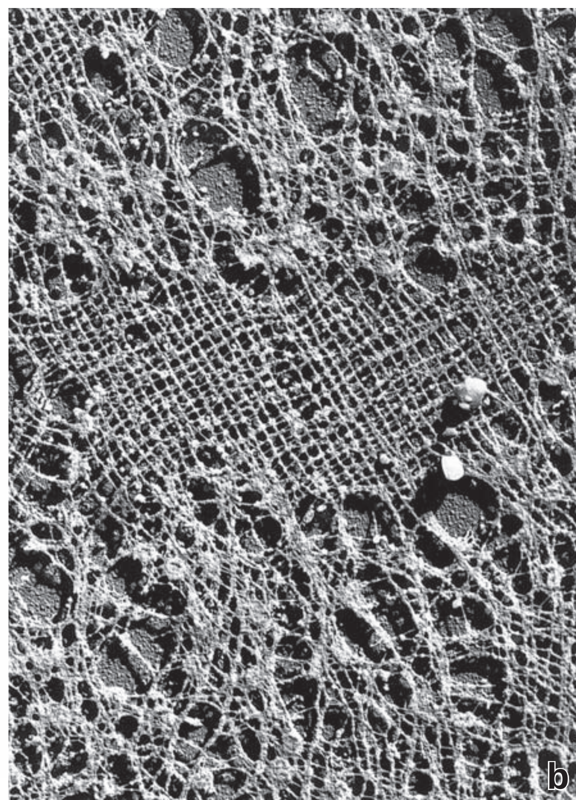


FIGURA 3-6 ▲ Estructura de la lámina nuclear. a. Esta representación esquemática muestra la estructura de la lámina nuclear contigua a la membrana nuclear interna. La ventana abierta en la lámina nuclear deja ver el ADN dentro del núcleo. Nótese que la envoltura nuclear está perforada por los complejos de poros nucleares, los que permiten el transporte selectivo bidireccional de las moléculas entre el núcleo y el citoplasma. **b.** La fotomicrografía electrónica de una porción de la lámina nuclear de un ovocito de *Xenopus*, la cual está formada por filamentos intermedios (láminas) que se organizan en una malla cuadriculada. 43 000 X. (Adaptado de Aebi U, Cohn J, Buhle L, Gerace L. The nuclear lamina is a meshwork of intermediate-type filaments. Nature 1986;323:560–564.)

La **envoltura nuclear** proporciona una barrera membranosa permeable selectiva entre el compartimento nuclear y el citoplasma, que encierra la cromatina. La envoltura nuclear se conforma a partir de dos membranas nucleares (externa e interna) con la cisterna perinuclear entre ellas. El espacio claro de la **cisterna perinuclear** es continuo con el espacio de la cisterna del RER (v. fig. 3-1). Las dos membranas de la envoltura nuclear contienen **poros nucleares** que median el transporte activo de proteínas, ribonucleoproteínas y ARN entre el núcleo y el citoplasma. Las membranas de la envoltura nuclear difieren en estructura y funciones:

- La **membrana nuclear externa** se parece mucho a la membrana del retículo endoplásmico y de hecho es continua con la membrana del RER (fig. 3-6). Se suelen observar polirribosomas adheridos a las proteínas de acoplamiento que se hallan presente en el lado citoplasmático de la membrana nuclear externa.
- La **membrana nuclear interna** está sostenida por una malla rígida de proteínas de filamento intermedio adosada a su superficie interna llamada **lámina nuclear (fibrosa)** (v. fig. 3-6). Además, esta membrana contiene receptores de láminas específicos y varias proteínas asociadas con las láminas que se unen con los cromosomas y aseguran la fijación de la lámina nuclear.

La lámina nuclear está formada por filamentos intermedios y es contigua a la membrana nuclear interna.

La **lámina nuclear**, una delgada capa reticular electrodensa de filamentos intermedios, se ubica debajo de la membrana nuclear. Además de su función de soporte o "nucleoesquelética", la lámina nuclear es imprescindible en muchas actividades nucleares, como la duplicación y transcripción de ADN, y la regulación génica. Si el componente membranoso de la envoltura nuclear se destruye por la exposición a un detergente, la lámina nuclear permanece y el núcleo conserva su forma.

Los principales componentes de la lámina son **láminas nucleares**, un tipo especializado de filamento intermedio nuclear (v. pág. 71), y **proteínas asociadas a las láminas**. La lámina nuclear está compuesta esencialmente por las proteínas lámina A y lámina C que forman filamentos intermedios. Estos filamentos establecen enlaces cruzados para formar una estructura ortogonal (v. fig. 3-6), la que se adosa a la membrana nuclear interna principalmente mediante la proteína lámina B a través de sus interacciones con los receptores de láminas. La familia de receptores de láminas incluyen **emerina** (34 kDa) que fija tanto la lámina A como la B, **nurima** (29 kDa) que fija la lámina A, y un **receptor de lámina B (LBR)** de 58 kDa que, como su nombre lo indica, fija la lámina B.

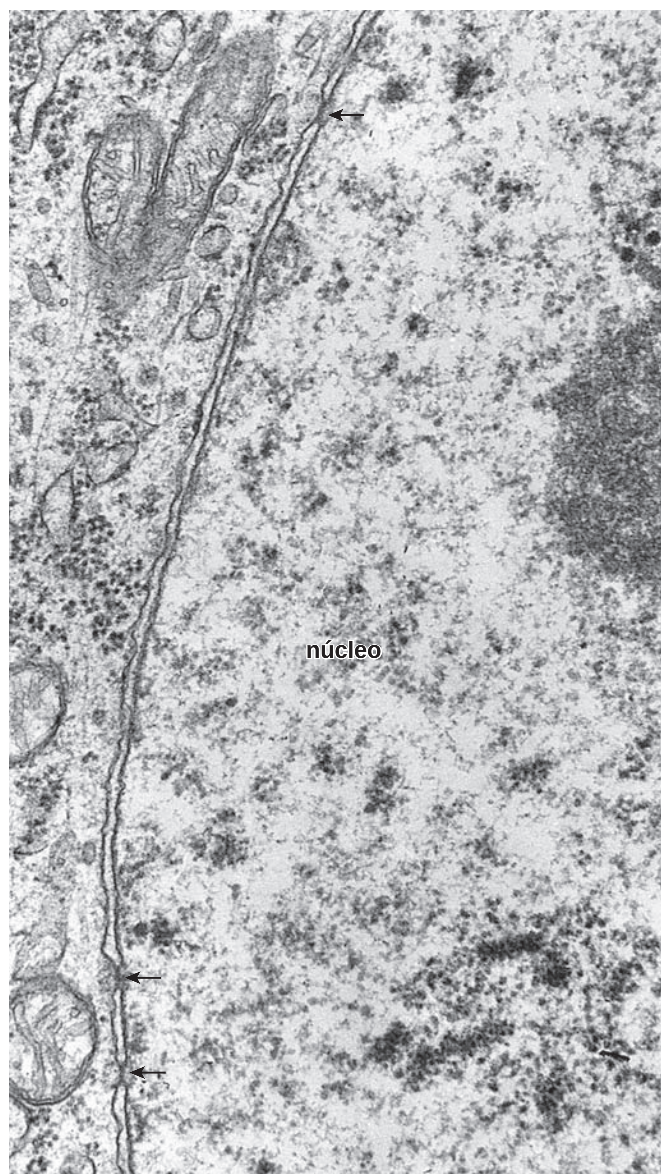


FIGURA 3-7 ▲ Fotomicrografía electrónica de la envoltura nuclear. Nótense los complejos de poros nucleares visibles *(flechas)* y las dos membranas que constituyen la envoltura nuclear. Las membranas interna y externa de la envoltura nuclear se continúan una con otra en la periferia de cada poro. 30 000 X.

A diferencia de otros filamentos intermedios citoplasmáticos, las láminas se desensamblan durante la mitosis y se ensamblan nuevamente cuando finaliza este proceso. Al parecer, la lámina nuclear actúa como una especie de armazón para la cromatina, las proteínas asociadas a la cromatina, los poros nucleares y las membranas de la envoltura nuclear. Además, participa en la organización nuclear, la regulación del ciclo celular, la diferenciación y expresión génica.

Las alteraciones en la arquitectura o en la función de la lámina nuclear están asociadas con ciertas enfermedades genéticas (laminopatías) y con la apoptosis. Las mutaciones en la lámina A/C origina enfermedades específicas de los tejidos que afectan al músculo estriado, tejido adiposo, los nervios periféricos, el desarrollo esquelético, y producen envejecimiento prematuro. Recientemente, dos formas hereditarias de la **distrofia muscular de Emery-Dreifuss (EDMD)** han sido asociadas con mutaciones en las láminas o en los receptores de éstas. La forma recesiva de la EDMD ligada al cromosoma X es causada por mutaciones de la **emerina**, mientras que la forma dominante autosómica de la EDMD es causada por mutaciones en la **lámina A/C**. En general, la EDMD está caracterizada por la aparición temprana de contracturas de los tendones principales, debilidad muscular progresiva muy lenta, atrofia muscular de los miembros superiores e inferiores y miocardiopatías (debilidad del músculo cardíaco).

La envoltura nuclear presenta una serie de aberturas denominadas poros nucleares.

En numerosos sitios, el par de membranas de la envoltura nuclear está perforado por "orificios" de 70 nm a 80 nm. Estos **poros nucleares** se forman a partir de la fusión de las membranas interna y externa de la envoltura nuclear. Con un MET común, se observa una estructura similar a un diafragma que cruza el poro (fig. 3-7). Con frecuencia, en el centro del poro nuclear se presenta un pequeño cuerpo denso (fig. 3-8). Ya que se cree que estos perfiles representan tanto a los ribosomas como a otros complejos de proteínas (transportadoras) capturados durante su pasaje a través del poro en el momento de la fijación, es común que para describir esta característica se utilice el término **tapón/transportador central**.

Con técnicas especiales, como la tinción negativa y la microscopía de transmisión electrónica de alto voltaje, o recientemente, la tomografía crioelectrónica, el poro nuclear exhibe detalles estructurales adicionales (v. fig. 3-8). Ocho subunidades proteicas con múltiples dominios, dispuestas en un **armazón central** octogonal en la periferia de cada poro, forma una estructura similar a un cilindro conocida como el **complejo de poro nuclear** (NPC). El NPC, que tiene una masa total estimada de 125 x 10^6 Da, está compuesto por alrededor de 50 proteínas diferentes que reciben la denominación colectiva de **nucleoporinas (proteínas Nup)**. Este armazón central está insertado entre el **anillo citoplasmático** y **el anillo nuclear** (fig. 3-9). Desde el anillo citoplasmático, sobresalen hacia el citoplasma ocho **fibrillas proteicas** cortas que apuntan hacia el centro de la estructura. El complejo de anillo nucleoplasmático fija la **cesta nuclear** (o "jaula" nuclear que se asemeja a una trampa para peces) armada a partir de ocho filamentos largos y delgados de 50 nm unidos en su extremo distal por un **anillo terminal** ajustable con un diámetro de 30 nm a 50 nm (v. fig. 3-9). El armazón central cilíndrico circunda el **poro central** del NPC, el que actúa como un diafragma bien ajustado o como un canal cerrado. Además, cada NPC contiene uno o más conductos acuosos para el transporte de moléculas pequeñas.

El complejo del poro nuclear media el transporte núcleo-citoplasmático bidireccional.

Varios experimentos han mostrado que el NPC regula el pasaje de proteínas entre el núcleo y el citoplasma. La importancia del NPC se aprecia con facilidad, puesto que en el núcleo no se realiza síntesis proteica. Las proteínas ribosómicas se ensamblan parcialmente en subunidades ribosómicas en el nucléolo y se transportan hacia el citoplasma a través de los poros nucleares. En cambio, las proteínas nucleares (histonas y láminas), se producen en el citoplasma y se transportan a través de los poros nucleares hacia el núcleo. El transporte a través del NPC depende en gran parte del tamaño de las moléculas:

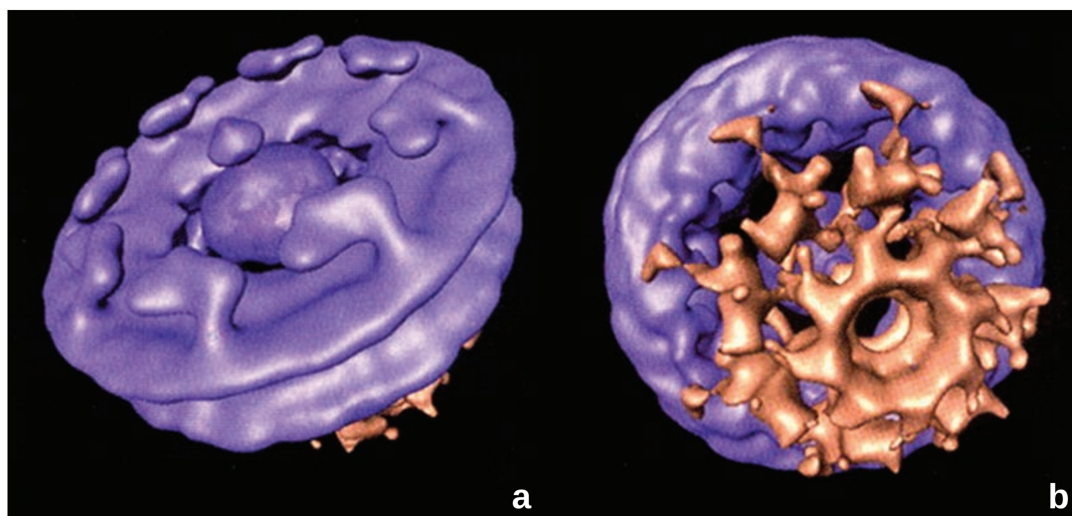


FIGURA 3-8 ▲ Tomografía crioelectrónica del complejo de poro nuclear. Estas representaciones superficiales de tomografías electrónicas obtenidas de los núcleos criohidratados del *Dictyostelium* muestran la estructura detallada del complejo de poro nuclear (NPC). 320 000 X. **a.** En la cara citoplasmática del NPC se observan ocho fibrillas proteicas organizadas alrededor del canal central. Se proyectan desde las subunidades del anillo citoplasmático y apuntan hacia el centro de la estructura. Nótese la presencia de un tapón o transportador central dentro del poro central, que corresponde a los ribosomas y a otros transportadores de proteínas capturados durante su paso a través del NPC. **b.** La cara nuclear del NPC muestra las subunidades del anillo nucleoplasmático conectadas por filamentos nucleares con la cesta indicada en color *pardo.* (Adaptado de Beck M, Förster F, Ecke M, Plitzko JM, Melchior F, Gerisch G, Baumeister W, Medalia O. Nuclear pore complex structure and dynamics revealed by cryoelectron tomography. Science 2004;306:1387–1390.)

- Las **moléculas grandes** (como las proteínas de gran tamaño y los complejos macromoleculares) dependen de la presencia de una secuencia de señal adherida, denominada **secuencia de localización nuclear (NLS)**, para el pasaje a través de los poros. Las proteínas marcadas con NLS destinadas al núcleo luego se unen a un receptor citosólico soluble denominado **receptor de importación nuclear (importina)** que las dirige desde el citoplasma hacia un NPC adecuado. Se transportan, entonces, en forma activa a través del poro mediante un **mecanismo dependiente de la energía del GTP**. La exportación de proteínas y de ARN desde el núcleo es similar al mecanismo de importa-

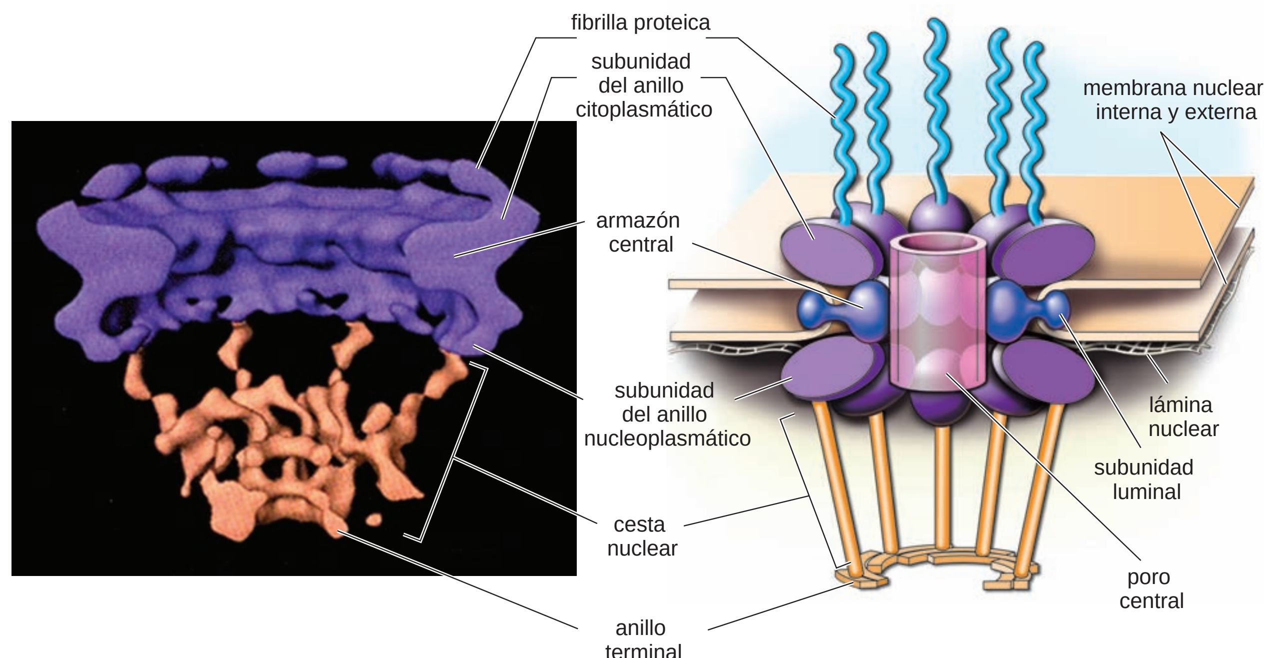


FIGURA 3-9 ▲ Corte sagital del complejo de poro nuclear. Tomografía crioelectrónica de un corte sagital del complejo de poro nuclear, mostrada en la figura 3-8, comparada con la representación esquemática del complejo. Nótese que el tapón o transportador central ha sido eliminado del poro central. 320 000 X. Cada poro contiene ocho subunidades proteicas organizadas en un armazón octogonal central en la periferia del poro. Estas subunidades forman un complejo de poro nuclear que se inserta entre los dos anillos, el citoplasmático y el neuroplasmático. Ocho fibrillas de proteína cortas se proyectan desde los anillos citoplasmáticos hacia el citoplasma. El anillo nuclear fija una cesta armada con ocho filamentos delgados unidos distalmente por un anillo terminal. El diámetro del anillo puede ajustarse para cumplir con las necesidades de transporte a través del poro nuclear. El armazón central cilíndrico delimita el centro del poro, que actúa como un diafragma bien ajustado. (Adaptado de Beck M, Förster F, Ecke M, Plitzko JM, Melchior F, Gerisch G, Baumeister W, Medalia, O. Nuclear pore complex structure and dynamics revealed by cryoelectron tomography. Science 2004;306:1387–1390.)

ción hacia el núcleo. Las proteínas que poseen la **secuencia de exportación nuclear (NES)** se unen en el núcleo a la **exportina** (una proteína que desplaza moléculas desde el núcleo hacia el citoplasma) y a una molécula de GTP. Los complejos proteína- exportina- GTP atraviesan el NPC hacia el citoplasma donde se hidroliza el GTP y se libera la proteína. El NPC transporta proteínas y todas las formas de ARN, así como las subunidades ribosómicas completamente plegadas.

- Los **iones y las moléculas hidrosolubles pequeñas** (de menos de 9 Da) pueden atravesar los **conductos acuosos** del NPC por difusión simple. Este proceso es inespecífico y no necesita proteínas de señal nuclear. El tamaño efectivo del poro es de alrededor de 9 nm para sustancias que cruzan por difusión en lugar de la medida de 70 nm a 80 nm del diámetro del complejo total. Sin embargo, aún las proteínas nucleares más pequeñas que son capaces de sufrir difusión se transportan en forma selectiva, presumiblemente porque la velocidad es mayor que en la difusión simple.

Durante la división celular, la envoltura nuclear se desensambla para permitir la separación de los cromosomas y después se vuelve a ensamblar al formarse las células hijas.

Al final de la profase de la división celular, se activan las enzimas (cinasas) que causan la fosforilación de las láminas nucleares y otras proteínas asociadas con la lámina de la envoltura nuclear. Después de la fosforilación, las proteínas se vuelven solubles, y la envoltura nuclear se desensambla. Luego, el componente lipídico de las membranas nucleares se disocia de las proteínas y queda retenido en las vesículas citoplasmáticas pequeñas. Los cromosomas duplicados, entonces, se adhieren a los microtúbulos del huso mitótico y son sometidos a movimientos activos.

La reconstitución de la envoltura nuclear comienza al final de la anafase, cuando las fosfatasas se activan para retirar los residuos de fosfato de las láminas nucleares. Durante la telofase, las láminas nucleares comienzan la polimerización y forman el material de la lámina nuclear alrededor de cada grupo de cromosomas en las células hijas. Al mismo tiempo, las vesículas que contienen los componentes lipídicos de las membranas nucleares y los componentes proteicos de estas membranas se fusionan, y se forma una envoltura en la superficie de la lámina nuclear ya ensamblada. Al final de la telofase, se completa la formación de una envoltura nuclear en cada célula hija.

Nucleoplasma

El nucleoplasma es el material encerrado por la envoltura nuclear con excepción de la cromatina y el nucléolo.

Si bien en el **nucleoplasma** algunas veces se encuentran inclusiones cristalinas, víricas y de otro tipo, hasta hace poco las técnicas morfológicas lo mostraban amorfo. Sin embargo, debe suponerse que muchas proteínas y metabolitos residen en el núcleo o pasan a través de él, en relación con la actividad de síntesis y metabólica de la cromatina y del nucléolo. Recientemente, se han identificado nuevas estructuras dentro del nucleoplasma, entre las que se incluyen las formaciones basadas en láminas intranucleares, los filamentos proteicos que emanan hacia el interior del núcleo desde el complejo de poro nuclear y la maquinaria de transcripción y procesamiento de ARN ligada a los genes activos.



RENOVACIÓN CELULAR

Las células somáticas en el organismo adulto pueden clasificarse de acuerdo con su actividad mitótica.

El nivel de actividad mitótica en un tipo celular puede evaluarse por el número de metafases mitóticas, visibles en un solo campo de gran aumento de microscopio óptico, o mediante estudios autorradiográficos de la incorporación de timidina tritiada al ADN sintetizado antes de la mitosis.

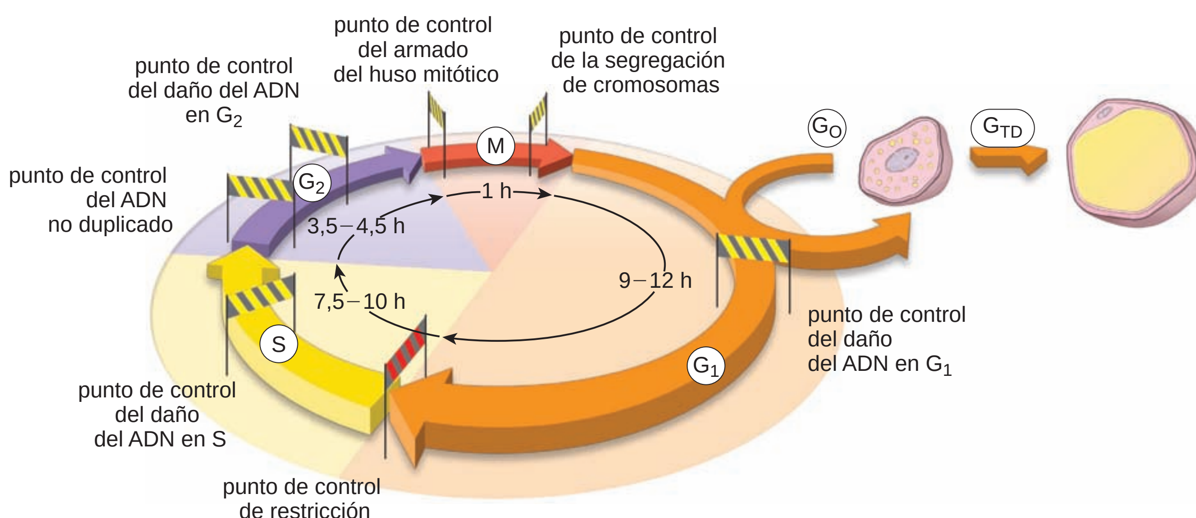


FIGURA 3-10 ▲ Ciclo celular y sus puntos de control. Este diagrama ilustra el ciclo celular de las células de división rápida en relación con la síntesis de ADN. Después de la mitosis, la célula entra en interfase. La G_1 representa el periodo durante el cual se produce una pausa en la síntesis del ADN. Se representa el período durante el cual se produce la síntesis del ADN. G_2 representa una segunda pausa en la síntesis del ADN. G_O representa el camino que sigue la célula que ha detenido su división; sin embargo, esta célula puede reingresar al ciclo celular después de un estímulo apropiado. La célula que se encuentra en G_O puede someterse a una diferenciación terminal, G_{TD}, para producir una población de células que nunca se dividirán (p.ej., adipocitos maduros). En el diagrama se indica la duración media de cada fase del ciclo celular. Cada fase contiene varios puntos de control para asegurar que el sistema sólo progrese hacia la etapa siguiente cuando la etapa previa se haya completado y no se detecte daño en el ADN.

Con el uso de estos métodos, las poblaciones celulares pueden clasificarse en estáticas, estables o renovables.

- Las **poblaciones celulares estáticas** se componen de células que ya no se dividen (células posmitóticas), como las células del sistema nervioso central y las células de músculo esquelético y cardiaco. En determinadas circunstancias, algunas de estas células (p.ej., músculo cardíaco) pueden entrar en división mitótica.
- Las **poblaciones celulares estables** se componen de células que se dividen de manera episódica y lenta para mantener una estructura normal de tejidos y órganos. Estas células pueden ser estimuladas por una lesión para tornarse mitóticamente más activas. Las células del periostio y del pericondrio, las células musculares lisas, las células endoteliales de los vasos sanguíneos y los fibroblastos del tejido conjuntivo pueden incluirse en esta categoría.
- Las **poblaciones celulares renovables** pueden ser de renovación lenta o rápida pero exhiben una actividad mitótica regular. La división de estas células a menudo produce dos células hijas que se diferencian morfológica y funcionalmente o dos células que permanecen como células madre. Las células hijas pueden dividirse una o dos veces más antes de alcanzar su estado de madurez. La célula diferenciada puede, en última instancia, perderse del organismo.
- Las **poblaciones celulares de renovación lenta** incluyen las células musculares lisas de la mayoría de los órganos huecos, los fibroblastos de la pared uterina y las células epiteliales del cristalino del ojo. Las poblaciones de renovación lenta, en realidad, pueden incrementar lentamente su tamaño a lo largo de la vida, como lo hacen las células musculares lisas del tubo digestivo y las células epiteliales del cristalino.
- Las p**oblaciones celulares de renovación rápida** incluyen las células sanguíneas, las células epiteliales y los fibroblastos de la dermis de la piel, así como las células epiteliales y los fibroblastos subepiteliales del revestimiento de la mucosa del tubo digestivo.



CICLO CELULAR

Fases y puntos de control dentro del ciclo celular.

El ciclo celular representa una secuencia autorregulada de fenómenos que controla el crecimiento y la división celular.

Para las poblaciones celulares renovables y proliferantes, incluidas las células embrionarias y las células en los cultivos de tejidos, el objetivo del **ciclo celular** es producir dos células hijas, cada una de las cuales contiene cromosomas idénticos a los de la célula progenitora. El ciclo celular tiene dos fases principales: **la interfase**, que representa el crecimiento continuo de la célula y la **fase M (mitosis)**, caracterizada por la división del genoma. Otras tres fases, **fase G_1 (gap1)**, **fase S (síntesis)**, y **fase G_2 (gap2)**, subdividen la interfase (fig. 3-10). Las poblaciones de células humanas de renovación rápida cumplen un ciclo celular completo en alrededor de 24 h. A lo largo de este ciclo, varios mecanismos internos de control de calidad o **puntos de control** representados por vías bioquímicas, controlan la transición entre las diferentes etapas del ciclo celular. El ciclo celular se detiene en varios puntos de control y sólo puede proceder si se cumplen ciertas condiciones, por ejemplo, si la célula ha alcanzado un tamaño determinado. Los puntos de control verifican y modulan la progresión de las células a lo largo del ciclo celular en respuesta a señales intracelulares o del entorno.

La fase G_1 suele ser la más larga y la más variable del ciclo celular, y comienza al final de la fase M.

Durante la **fase G_1**, la célula reúne sustancias nutritivas y sintetiza el ARN y las proteínas necesarias para la síntesis del ADN y la duplicación cromosómica. El progreso celular a lo largo de esta fase se verifica por dos puntos de control: (1) el **punto de control de restricción**, el cual es sensible al tamaño celular, al estado de los procesos fisiológicos de la célula y a sus interacciones con la matriz extracelular y (2) el **punto de control de daño del ADN en G_1**, el cual verifica la integridad del ADN recién duplicado. Por ejemplo, si el ADN presenta un daño irreparable, entonces el punto de control de daño del ADN en G_1 detecta niveles altos de **proteína supresora de tumores p53** y no permite que la célula ingrese en la fase S. Después, la célula sufre una muerte celular programada (apoptosis).

El **punto de control de restricción (o "punto de no retorno")** es el más importante del ciclo celular. En este punto, la célula evalúa su propio potencial de replicación antes de decidir si ingresa a la fase S y a la siguiente ronda de división celular o se retira y abandona el ciclo celular. Una célula que sale del ciclo celular en la fase G_1 a menudo comienza la diferenciación terminal ingresando en la **fase G_O** llamada así por estar fuera del ciclo ("O" del inglés "outside"). Por lo tanto, la fase G_1 puede durar sólo unas pocas horas (entre 9 h a 12 h) en una célula que se divide con rapidez, o puede durar toda la vida como una célula que no se divide. Este punto de control es mediado por las interacciones entre la **proteína de susceptibilidad al retinoblastoma (pRb)** y una familia de **factores de transcripción esenciales (E2F)**. En las células normales, la interacción adecuada entre la pRb y los E2F desactiva muchos genes y bloquea la progresión del ciclo celular.

En la fase S, se duplica el ADN.

El inicio de la síntesis de ADN marca el comienzo de la **fase S**, la que dura alrededor de 7,5 h a 10 h. El ADN de la célula se duplica durante la fase S, y se forman las nuevas cromátides que se tornarán obvias en la profase o metafase de la división mitótica. La duplicación cromosómica se inicia en diferentes sitios, llamados **replicones** a lo largo del ADN cromosómico. Cada replicón tiene un período de tiempo que se asigna de forma específica para su duplicación durante la fase S. La presencia del **punto de control de daño del ADN en S** monitoriza la calidad de la duplicación del ADN en esta fase del ciclo celular.

En la fase G_2, la célula se prepara para su división.

Durante esta fase, la célula examina su ADN duplicado en preparación para la mitosis. Este es un período de crecimiento celular y de reorganización de orgánulos citoplasmáticos antes del ingreso al ciclo mitótico. La **fase G_2** puede durar tan sólo una hora en células de división rápida o puede tener una duración casi indefinida en algunas células poliploides y en las

células como el ovocito primario que se detiene en la fase G_2 durante periodos extensos. Dos puntos de control verifican la calidad del ADN: **el punto de control del daño del ADN en G_2** y el **punto de control del ADN no duplicado**. Estos últimos puntos de control evitan la progresión de la célula hacia la fase M antes de completarse la síntesis del ADN.

La mitosis se produce en la fase M.

La mitosis casi siempre incluye la **cariocinesis** (división del núcleo) y la citocinesis (división de la célula) y dura alrededor de 1 hora. La mitosis tiene varias etapas que se describen en detalle más adelante. La separación de dos células hijas idénticas concluye la **fase M**. La fase M posee dos puntos de control: **el punto de control del armado del uso mitótico**, que evita la entrada prematura a la anafase y el **punto de control de la segregación de los cromosomas**, que evita el proceso de citocinesis hasta que todos los cromosomas se hayan separado de forma correcta.

La catástrofe mitótica es causada por el mal funcionamiento de los puntos de control del ciclo celular que puede conducir a la muerte celular y al desarrollo de células tumorales.

El mal funcionamiento de alguno de los tres puntos de control de daño del ADN en las fases G_1, S y G_2 del ciclo celular y del punto de control del armado del huso mitótico en la fase M, pueden conducir a la **catástrofe mitótica**. La catástrofe mitótica se define como la falla en la detención del ciclo celular antes o durante la mitosis, que conduce a una segregación cromosómica anómala. En condiciones normales, la muerte de estas células ocurrirá por la activación la apoptosis. En las células que no se lleva a cabo la apoptosis en respuesta al daño del ADN o del huso mitótico tienen la posibilidad de dividirse asimétricamente en la siguiente división celular. Esto conduce a la generación de **células aneuploides** (células que contienen un número anómalo de cromosomas). Por lo tanto, la catástrofe mitótica puede considerarse uno de los mecanismos que contribuyen a la oncogenia (desarrollo de células tumorales).

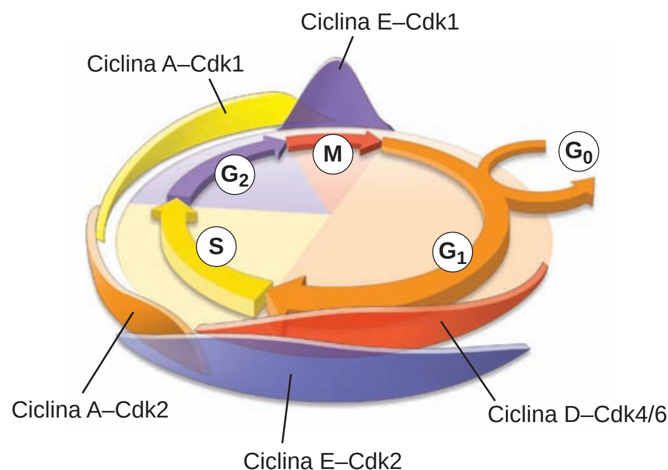


FIGURA 3-11 ▲ Regulación del ciclo celular mediante los complejos de Ciclina- Cdk. Este diagrama muestra el patrón de cambio de las actividades de la ciclina-Cdk durante las diferentes fases del ciclo celular.

El mal funcionamiento del punto de control de restricción en la fase G_1 también puede generar una transformación maligna de las células. Las células malignas pierden la inhibición por contacto, un proceso normal en el cual las células inhiben su división cuando entran en contacto con otras células. Las células malignas en cultivo continúan su división y pueden crecer unas sobre otras, en lugar de detener su crecimiento cuando la placa está cubierta por completo con una monocapa de células. El mal funcionamiento del punto de control de restricción puede ser facilitado por las proteínas de virus oncogénicos, como el **antígeno T del virus del simio (SV40)** que se une a pRb. Esta unión altera la configuración del complejo pRb- antígeno T y torna inoperable el punto de control de restricción, facilitando la progresión de la célula desde las fases G_1 y S del ciclo celular. Este mecanismo de car-

TABLE 3-1 Reseña funcional de los complejos ciclina- Cdk que participan en la regulación del ciclo celular humano

Tipo de ciclina	Proteína cinasa dependiente de la ciclina asociada	Fase del ciclo celular en la que actúan	Proteínas efectoras sobre las que actúan
Ciclina D	Cdk4/6	progresión de la fase G_1	Proteína p53 supresora de tumores, proteína de susceptibilidad al retinoblastoma (pRb)
Ciclina E	Cdk2	entrada en la fase S	Proteínas cinasas ATM[a] o ATR[b], proteína supresora de tumores p53
Ciclina A	Cdk2	progresión de la fase S	Proteína de duplicación A, ADN polimerasa, proteína de mantenimiento de minicromosoma (Mcm)
Ciclina A	Cdk1	fase S a fase G_2 y entrada en la fase M	Fosfatasa Cdc25, ciclina B
Ciclina E	Cdk1	progresión de la fase M	Proteínas asociadas a cromatina, histona H1, láminas nucleares, miosina, proteínas reguladoras, proteínas centrosómicas, factores de transcripción c-fos/jun, c-myb, oct-1, SWI5; proteína cinasa p60src, caseína cinasa II, proteínas cinasas c-mos.

[a]proteína cinasa mutada de ataxia–telangiectasia.
[b]cinasa relacionada con ATM y Rad3.
[C]dk, cinasa dependiente de ciclina.

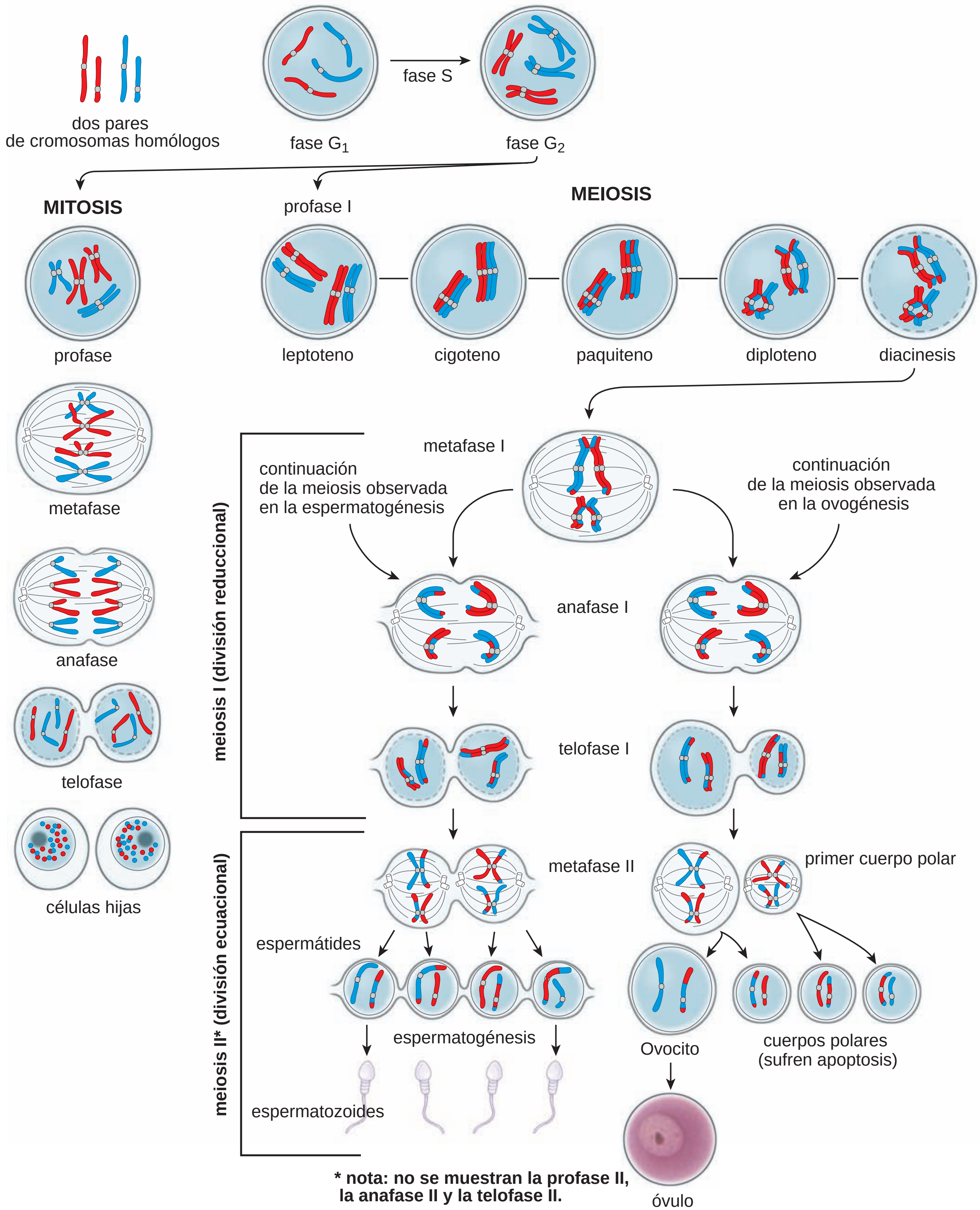


FIGURA 3-12 ▲ **Comparación entre la mitosis y la meiosis en una célula ideal con dos pares de cromosomas (2n).** Los cromosomas de origen materno y paterno están representados en *rojo* y *azul,* respectivamente. La división mitótica produce células hijas que son genéticamente idénticas a la célula progenitora (2n). La división meiótica, la que posee dos componentes, una división reduccional y una división ecuacional, produce una célula que sólo posee dos cromosomas (1n). Además, durante el apareamiento cromosómico en la profase I de la meiosis, los segmentos de cromosoma se intercambian, lo que origina una mayor diversidad genética. Debe notarse que en los seres humanos, el primer cuerpo polar no se divide. Sí lo hace en algunas otras especies.

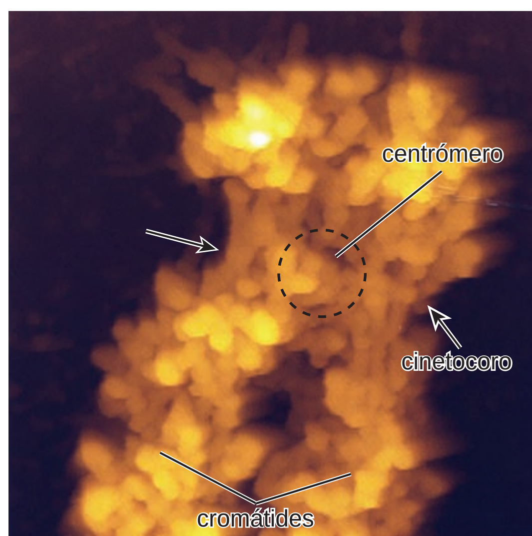


FIGURA 3-13 ▲ Imagen de microscopía de fuerza atómica de la región centromérica de un cromosoma humano en metafase. Las superficies enfrentadas de dos cromátides hermanas visibles en esta imagen forman el centrómero, un punto de unión de ambas cromátides. En el lado opuesto del centrómero, cada cromátide posee un complejo de proteínas especializadas, el cinetocoro, el cual sirve como un punto de unión para los microtúbulos del cinetocoro del huso mitótico. Nótese que la superficie del cromosoma posee varias regiones en asa o bucles que sobresalen y están formadas por fibrillas de cromatina ancladas en el armazón cromosómico. 40 000 X. (Gentileza del Dr. Tatsuo Ushiki.)

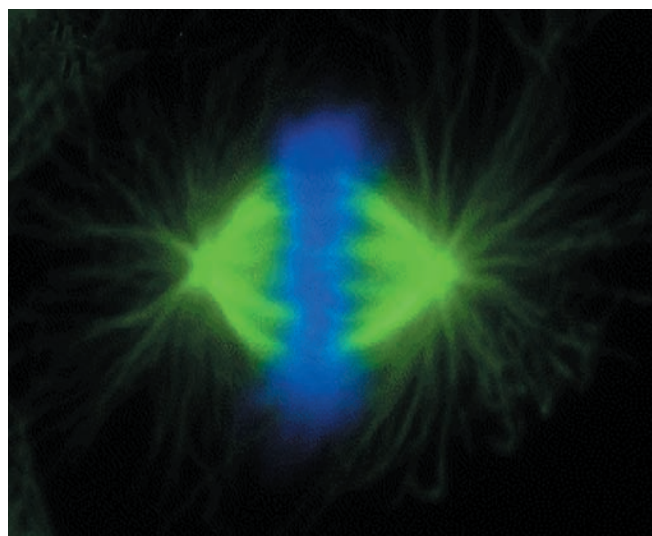


FIGURA 3-14 ▲ Huso mitótico en la metafase. Con la utilización de técnicas indirectas de inmunofluorescencia, se marcó el huso mitótico en una célula XL-177 de *Xenopus* con un anticuerpo antitubulina α conjugado con fluoresceína *(verde)*. El ADN se tiñó de azul con colorante DAPI fluorescente. En la metafase, la membrana nuclear se desarma, el ADN se condensa en cromosomas y los microtúbulos forman el huso mitótico. La acción de las proteínas motoras asociadas con los microtúbulos sobre los microtúbulos del huso mitótico, genera la placa de metafase sobre la cual se alinean los cromosomas en el centro de la célula. 1 400 X. (Gentileza del Dr. Thomas U. Mayer.)

cinogénesis ocurre en el mesotelioma (cáncer del epitelio de revestimiento de las cavidades pleurales en el tórax), el **osteosarcoma** (un tipo de cáncer óseo) y el **ependimoma** (un tipo de tumor cerebral de la infancia).

La población de células madre de reserva puede activarse y reingresar en el ciclo celular.

Las células identificadas como **células madre de reserva** pueden considerarse células en G_O que pueden ser inducidas a reingresar al ciclo celular en respuesta a la lesión de los tejidos corporales. La activación de estas células puede ocurrir en la curación normal de las heridas y en la repoblación del epitelio seminífero después de la exposición aguda intensa del testículo a los rayos X o durante la regeneración de un órgano, como el hígado, después de la extracción de una gran parte de él. Si el daño es muy grave, mueren incluso las células madre de reserva y, así, se pierde la capacidad para la regeneración.

Regulación del ciclo celular

El paso a través del ciclo celular es impulsado por proteínas que se sintetizan y se degradan en forma cíclica durante cada ciclo.

Varios complejos de proteínas citoplasmáticas regulan y controlan el ciclo celular. Algunas de estas proteínas funcionan como osciladores bioquímicos, cuya síntesis y degradación son coordinadas en las fases específicas del ciclo. Los fenómenos celulares y moleculares inducidos durante el incremento y la reducción de diferentes niveles de proteína, son el fundamento de la "máquina" del ciclo celular. Otras proteínas verifican activamente la calidad de los procesos moleculares en los diferentes puntos de control distribuidos a lo largo del ciclo (descritos anteriormente). Los complejos proteicos en los puntos de control pueden impulsar a la célula para que entre o salga del ciclo celular, estimulando el crecimiento y la división cuando las condiciones son favorables y, en cambio, detienen o reducen la tasa de la división celular cuando las condiciones son adversas.

Un complejo de dos proteínas compuesto por ciclina y una cinasa dependiente de ciclina (Cdk), contribuye a impulsar las células a través de los puntos de control de la división del ciclo celular.

El primer hito en la comprensión de la regulación del ciclo celular fue el descubrimiento de una proteína llamada **factor promotor de la maduración (MPF)**, a comienzos de la década de 1970. Se creía que el MPF controlaba el inicio de la mito-

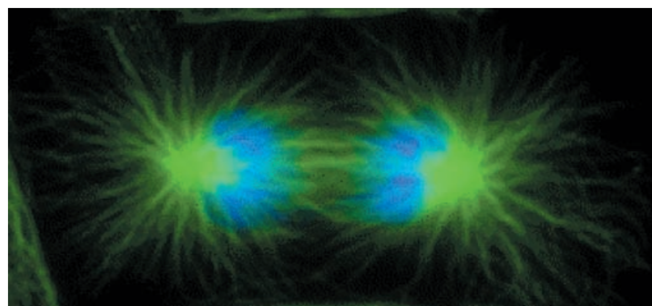


FIGURA 3-15 ▲ Huso mitótico en la anafase. Esta imagen de inmunofluorescencia proviene del mismo tipo celular y de una preparación igual que la de la figura 3-13. Las conexiones que mantienen juntas a las cromátides hermanas se rompen en esta etapa. Luego, las cromátides son arrastradas hacia los polos opuestos de la célula por los motores moleculares asociados con los microtúbulos (dineínas y cinecinas) que se deslizan a lo largo de los microtúbulos del cinetocoro hacia el centriolo, y también son separadas por los microtúbulos polares (visibles entre los cromosomas separados) y, de ese modo, empujan los polos opuestos del huso mitótico en las células separadas. 1 400 X. (Gentileza del Dr. Thomas U. Mayer.)

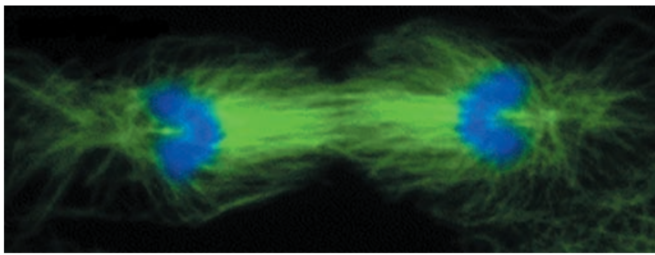


FIGURA 3-16 ▲ Huso mitótico en la telofase. En esta fase, el ADN se segrega y la envoltura nuclear se reconstruye alrededor de los cromosomas en cada polo del huso mitótico. La célula se divide en dos durante la citocinesis. En el medio de la célula, se reúnen actina, septinas, miosinas, microtúbulos y otras proteínas a medida que la célula establece un anillo de proteínas que se contraerá para formar un puente entre los dos lados de lo que una vez fue una sola célula. Los cromosomas se desenrollan y se tornan poco definidos excepto en las regiones que permanecen condensadas durante la interfase. Los tipos celulares y las preparaciones son los mismos que en las figuras 3-13 y 3-14. 1 400 X. (Gentileza del Dr. Thomas U. Mayer.)

sis. Cuando se inyectaba MPF en los núcleos de los ovocitos inmaduros de ranas, los que normalmente están detenidos en G_2, las células continuaban de inmediato con la mitosis.

Más tarde se comprobó que el MPF está compuesto por dos proteínas:

- **Cdc2** (también conocida como **Cdk-1**), un miembro de la familia de proteínas Cdk, de 32 kDa y la
- **ciclina B**, un integrante de 45 kDa de la familia de las ciclinas, que son reguladoras fundamentales del ciclo celular. Las ciclinas se sintetizan como proteínas constitutivas; sin embargo, durante el ciclo celular sus concentraciones están controladas por la degradación mediada por ubiquitina.

En la actualidad, se sabe que el **complejo ciclina–Cdk** actúa en diferentes fases del ciclo celular y tiene como objetivo a diferentes proteínas para controlar las funciones dependientes del ciclo celular. La tabla 3-1 muestra la combinación de los diferentes tipos de ciclinas con diferentes tipos de Cdk y cómo las interacciones entre estas dos proteínas afectan el progreso de la célula a través del ciclo celular. El paso a través del ciclo celular requiere un incremento en la actividad de la ciclina-Cdk en algunas fases seguido por la declinación de esta actividad en otras fases (fig. 3-11). El aumento de la actividad del complejo ciclina–Cdk se logra mediante la acción estimuladora de las ciclinas y está equilibrado por la acción inhibitoria de proteínas como las Ink (inhibidoras de cinasas), las Cip (proteínas inhibidoras de Cdk) y las Kip (proteínas inhibidoras de cinasas).

Mitosis

La división celular es un proceso decisivo que incrementa la cantidad de células, permite la renovación de las poblaciones celulares y la reparación de las heridas.

La mitosis es un proceso de segregación cromosómica y de división nuclear, seguido por la división celular, que produce dos células hijas con la misma cantidad de cromosomas y el mismo contenido de ADN que la célula progenitora.

El término *mitosis* se utiliza para describir la división equilibrada de los cromosomas duplicados y sus genes en dos grupos idénticos. El proceso de división celular incluye la división tanto del núcleo (cariocinesis) como del citoplasma (citocinesis). El proceso de citocinesis produce la distribución de orgánulos no nucleares en dos células hijas. Antes de entrar en la mitosis, las células duplican su ADN. Esta fase del ciclo celular se denomina *S* o *fase de síntesis*. Al comienzo de esta fase, la cantidad de cromosomas es **2n** y el contenido de ADN también es **2d**; al final, la cantidad de cromosomas permanece en **2n** y el contenido de ADN se duplica a **4d**.

La mitosis sigue a la fase S del ciclo celular y se divide en cuatro fases.

La mitosis tiene cuatro fases (fig. 3-12):

- La **profase** comienza a medida que los cromosomas replicados se condensan y se tornan visibles. Conforme los cromosomas siguen condensándose, cada uno de los cuatro cromosomas derivados de cada par homólogo aparece formado por dos **cromátides**. Las cromátides hermanas se mantienen juntas por un anillo de proteínas llamadas **cohesinas** y por el **centrómero**. En la última parte de la profase o prometafase (algunas veces identificada como una fase separada de la mitosis), la envoltura nuclear comienza a desintegrarse en pequeñas vesículas de transporte y se asemeja al REL. El nucléolo, que puede continuar presente en algunas células, también desaparece completamente en la prometafase. Además, un complejo proteico altamente especializado denominado **cinetocoro** aparece en cada cromátide frente al centrómero (fig. 3-13). Los complejos proteicos que forman los cinetocoros en la región del centrómero de la cromátide se fijan a secuencias de ADN repetitivas específicas conocidas como **ADN satélite**, que son similares en cada cromosoma. Los microtúbulos del huso mitótico en desarrollo se fijan a los cinetocoros y, por lo tanto, a los cromosomas.
- La **metafase** (fig. 3-14) comienza cuando el huso mitótico, compuesto por tres tipos de microtúbulos, se organiza alrededor de los centros organizadores de microtúbulos (MTOC) ubicados en los polos opuestos de la célula. El primer tipo, los **microtúbulos astrales**, se nuclean a partir de anillos de tubulina γ en forma de estrella alrededor de cada MTOC (v. fig. 2-54). El segundo tipo, los **microtúbulos polares**, también se originan a partir de los MTOC; sin embargo, estos microtúbulos crecen lejos del MTOC. El tercer tipo, los **microtúbulos cinetocóricos**, emanan de los MTOC para recorrer el citoplasma en busca de cinetocoros. Cuando un cinetocoro finalmente es capturado por un microtúbulo cinetocórico, es llevado hacia el MTOC, donde se adhieren microtúbulos adicionales. El cinetocoro es capaz de fijar entre 30 y 40 microtúbulos a cada cromátide. En algunas especies, los microtúbulos cinetocóricos se forman por mecanismos independientes del MTOC en los que participan los cinetocoros. Los microtúbulos cinetocóricos y sus proteínas motoras asociadas dirigen el movimiento de los cromosomas hacia el plano medio de la célula, que es la **placa ecuatorial** o **placa de metafase**.
- La **anafase** (fig. 3-15) comienza con la separación inicial de las cromátides hermanas. Esta separación se produce cuando se degradan las cohesinas que han mantenido a las cromátides unidas. Las cromátides, entonces, comienzan a

separarse y son arrastradas hacia los polos opuestos de la célula mediante los motores moleculares (dineínas), que se deslizan a lo largo de los microtúbulos cinetocóricos hacia el MTOC.

- La **telofase** (fig. 3-16) está marcada por la reconstitución de la envoltura nuclear alrededor de los cromosomas de cada polo. Los cromosomas se desenrollan y se tornan indistintos, excepto en las regiones que permanecen condensadas en el núcleo de la interfase. Los nucléolos reaparecen y el citoplasma se divide (citocinesis) para formar dos células hijas. La citocinesis comienza con la formación de un surco de la membrana plasmática equidistante entre los polos del huso mitótico. La separación en el **surco de escisión** se logra mediante un **anillo contráctil** compuesto por un fascículo muy fino de filamentos de actina posicionados alrededor del perímetro de la célula. Dentro del anillo, las moléculas de **miosina II** se ensamblan en pequeños filamentos que interactúan con los filamentos de actina, causando la contracción del anillo. A medida que el anillo se ajusta, la célula se comprime hasta quedar separada en dos células hijas. Debido a que los cromosomas en las células hijas contienen copias idénticas del ADN duplicado, las células hijas son genéticamente idénticas y contienen el mismo tipo y cantidad de cromosomas. Las células hijas contienen **2d** de ADN y una cantidad de cromosomas de **2n**.

Meiosis

La meiosis comprende dos divisiones nucleares secuenciales, seguidas de divisiones celulares que producen gametos que contienen la mitad del número de cromosomas y la mitad del ADN encontrado en las células somáticas.

El **cigoto** (la célula que resulta de la fusión de un óvulo y un espermatozoide) y todas las células somáticas derivadas de él son **diploides (2n)** en cuanto a la cantidad de cromosomas; por lo tanto, sus células tienen dos copias de cada cromosoma y de cada gen codificado en este cromosoma. Estos cromosomas se denominan **cromosomas homólogos** debido a que son similares pero no idénticos; un juego de cromosomas es de origen materno y el otro es origen paterno. Los **gametos,** que poseen un solo miembro de cada par cromosómico, se describen como **haploides (1n)**. Durante la gametogénesis, la reducción de la cantidad de cromosomas hasta el estado haploide (23 cromosomas en los seres humanos) se produce a través de la **meiosis,** un proceso que implica dos divisiones sucesivas, la segunda de las cuales no está precedida por una fase S. Esta reducción es necesaria para mantener una cantidad constante de cromosomas en una especie dada. La reducción de la cantidad de cromosomas a 1n en la primera división meiótica está seguida por la reducción en el contenido de ADN a su cantidad haploide, **1d**, en la segunda división meiótica.

Durante la meiosis, el par cromosómico puede intercambiar segmentos de cromosomas, alterando la composición genética de los cromosomas. Este intercambio genético, llamado recombinación, y la distribución aleatoria de cada miembro de los pares cromosómicos en gametos haploides, dan origen a una diversidad genética infinita.

Los fenómenos citoplasmáticos asociados con la meiosis difieren en el hombre y en la mujer.

Los fenómenos nucleares de la meiosis son los mismos en hombres y en mujeres, pero los citoplasmáticos presentan una marcada diferencia. La figura 3-12 ilustra los fenómenos nucleares y citoplasmáticos fundamentales de la meiosis como ocurren en la espermatogénesis y en la ovogénesis. Los fenómenos de la meiosis hasta la metafase I son los mismos en ambos sexos. Por consiguiente, la figura ilustra las diferencias en el proceso a medida que aparece la divergencia después de la metafase I.

En los hombres, las dos divisiones meióticas del **espermatozoide primario** producen cuatro **espermátides** haploides con idéntica estructura aunque singulares desde el punto de vista genético. Cada espermátide tiene la capacidad de diferenciarse en un **espermatozoide**. En cambio en las mujeres, las dos divisiones meióticas de un **ovocito primario** producen un **óvulo** haploide y tres **cuerpos polares** haploides. El óvulo recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el gameto funcional. Los cuerpos polares reciben muy poco citoplasma y se degeneran.

Los fenómenos nucleares de la meiosis son similares en los hombres y en las mujeres.

La **meiosis** consiste en dos divisiones mitóticas sucesivas sin la **fase S** adicional entre las dos divisiones. Durante la fase S que precede a la meiosis, el ADN se duplica formando cromátides hermanas (dos hebras paralelas de ADN) unidas entre sí por el centrómero. El contenido de ADN se torna **4d**, pero la cantidad de cromosomas se mantiene igual **2n**. Las células, luego, son sometidas a una **división reduccional (meiosis I)** y a una **división ecuatorial (meiosis II)**.

Durante la **meiosis I,** como lo implica su nombre *división reduccional*, la cantidad de cromosomas se reduce de diploide **(2n)** a haploide **(1n)**, y la cantidad de ADN se reduce de **4d**

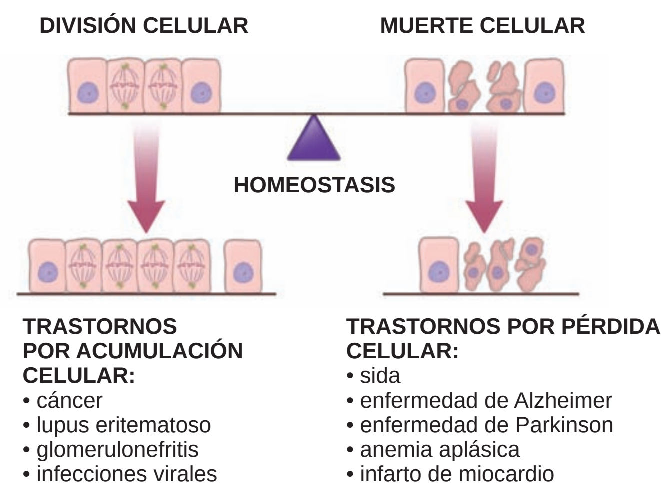


FIGURA 3-17 ▲ Representación esquemática que muestra la relación entre la muerte y la división celular. En condiciones fisiológicas normales (homeostasis), el ritmo de división y muerte celular son similares. Si la velocidad de muerte celular es más alta que la de división celular, entonces ocurre una pérdida neta de la cantidad de células. Estas alteraciones se clasifican como trastornos por pérdida celular. Cuando la situación se invierte y la velocidad de división celular es más alta que la de muerte celular, entonces la ganancia neta de la cantidad de células será prominente y conducirá a diversos trastornos por acumulación celular.

a **2d**. Durante la profase I, los cromosomas de doble hebra se condensan y los cromosomas homólogos (en general uno heredado de la madre y otro del padre) se aparean a la altura del centrómero. En este punto, puede ocurrir la recombinación del material genético entre los pares cromosómicos materno y paterno. En la metafase I, los cromosomas homólogos con sus centrómeros se alinean a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafase I se separan y se distribuyen a cada célula hija. Esto genera la reducción tanto de la cantidad cromosómica a 1n como del contenido de ADN a **2d**.

La **meiosis II** no está precedida por duplicación alguna del ADN. La división durante la meiosis II es siempre ecuatorial dado que la cantidad de cromosomas no cambia. Ésta se mantiene en **1n,** si bien el contenido de ADN correspondiente a la cantidad de cromátides se reduce a **1d**. Durante la metafase II, cada cromosoma se alinea a lo largo del ecuador del huso mitótico y en la anafase II, las cromátides hermanas se separan. Por lo tanto, cada cromosoma se divide en dos cromosomas de una hebra que después se distribuyen a cada célula hija haploide.

Las fases en el proceso de meiosis son similares a las fases de la mitosis.

Profase I

La profase de la meiosis I es una fase extendida en la cual se observa el **apareamiento** de cromosomas homólogos, la **sinapsis** (asociación estrecha de cromosomas homólogos) y la **recombinación** del material genético de cromosomas homólogos. La profase I se subdivide en las cinco etapas siguientes (v. fig. 3-12):

- **Leptoteno**. Esta etapa se caracteriza por la condensación de la cromatina y por la aparición de cromosomas. Las cromátides hermanas también se condensan y se conectan entre sí mediante **complejos de cohesión específicos de la meiosis (Rec8p)**. En esta fase, se inicia el apareamiento de cromosomas homólogos de origen materno y paterno. El apareamiento homólogo puede describirse como un proceso en el cual los cromosomas se buscan activamente. Luego de encontrar su pareja, se alinean uno al lado del otro, dejando un espacio estrecho entre ambos.
- **Cigoteno**. La sinapsis, es decir, la estrecha asociación de los cromosomas homólogos comienza en esta etapa y continúa durante el paquiteno. Este proceso implica la formación de un **complejo sinaptonémico**, una estructura tripartita que une a los cromosomas. El complejo sinaptonémico con frecuencia se compara con las vías de ferrocarril con un tercer riel adicional en medio de los otros dos. Los durmientes bajo estos rieles están representados por los filamentos transversos que fijan el material del armazón de ambos cromosomas homólogos juntos.
- **Paquiteno**. En esta etapa, se ha completado la sinapsis. La **recombinación génica** ocurre al comienzo de esta fase e involucra la transposición de segmentos de ADN entre dos cromosomas diferentes.
- **Diploteno**. En los comienzos de esta etapa el complejo sinaptonémico se disuelve, y los cromosomas se condensan más. Los cromosomas homólogos comienzan a separarse y parecen estar conectados por uniones recién formadas entre los cromosomas denominadas **quiasmas**. Las cromátides hermanas permanecen asociadas en forma estrecha entre sí. Los quiasmas indican que la recombinación génica puede haber ocurrido.
- **Diacinesis**. Los cromosomas homólogos se condensan y se acortan para alcanzar su espesor máximo, el nucléolo desaparece y la envoltura nuclear se desintegra.

TABLE 3-2 Resumen general de las características distintivas entre la necrosis y la apoptosis.

Características de las células agónicas	Necrosis	Apoptosis
Tumefacción celular	+++	–
Retracción celular	–	+++
Daño a la membrana plasmática	+++	–
Vesiculación de la membrana plasmática	–	+++
Acumulación de cromatina	–	+++
Fragmentación del núcleo	–	+++
Fragmentación del ADN oligonucleosómico	–	+++
Degradación aleatoria del ADN	+	–
Activación de la cascada de las caspasas	–	+++

Metafase I

La metafase I es similar a la metafase de la mitosis excepto que los cromosomas apareados están alineados en la **placa ecuatorial** con un miembro a cada lado. Los cromosomas homólogos se mantienen unidos por los quiasmas. Al final de la metafase, los quiasmas se escinden y los cromosomas se separan. Una vez que la envoltura nuclear se desintegra, los microtúbulos del huso mitótico comienzan a interactuar con los cromosomas a través de una estructura proteica de capas múltiples denominada **cinetocoro**, que suele ubicarse cerca del centrómero (v. fig. 3-13). Los cromosomas son sometidos a movimientos para finalmente alinear sus centrómeros a lo largo del ecuador del huso mitótico.

Anafase I y Telofase I

La **anafase I** y la **telofase I** son semejantes a las mismas fases de la mitosis, excepto que los centrómeros no se dividen. Las cromátides hermanas, sostenidas por complejos de cohesina, permanecen unidas por el centrómero. Un miembro materno o paterno de cada par de homólogos, ahora con segmentos intercambiados, se mueve hacia cada polo. La **segregación** o **distribución aleatoria** ocurre debido a que los cromosomas materno y paterno de cada par se alinean al azar en uno u otro lado de la placa de la metafase, contribuyendo así a la diversidad genética. Cada célula hija resultante (un **espermatozoide secundario** o un **ovocito secundario**) es haploide en cuanto a su cantidad de cromosomas **(1n)** y contiene un miembro de cada par cromosómico homólogo. La célula continúa siendo diploide en cuanto a su contenido de ADN **(2d)**.

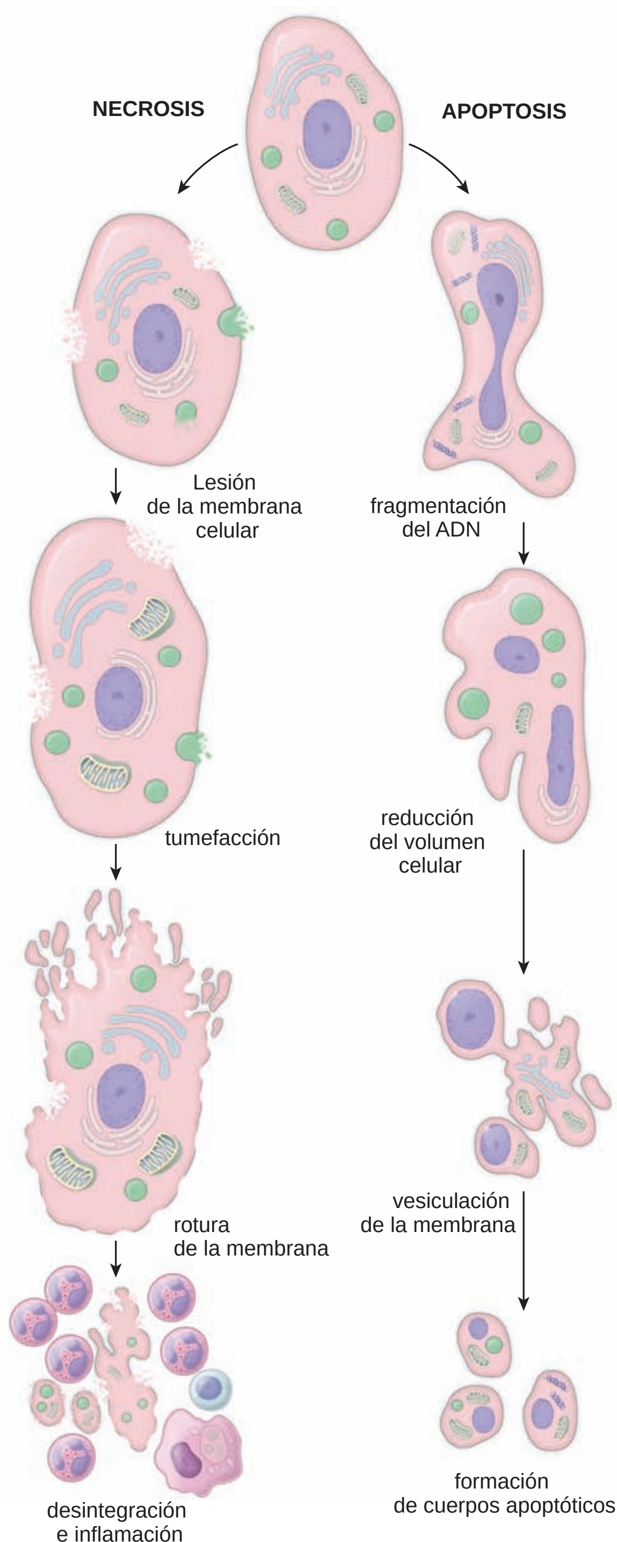


FIGURA 3-18 ▲ Representación esquemática de los cambios que se producen en la necrosis y en la apoptosis. Este diagrama muestra las etapas principales en la necrosis y en la apoptosis. En la necrosis *(lado izquierdo)*, la rotura de la membrana celular permite la entrada de agua y de iones extracelulares, que llevan a los orgánulos a sufrir alteraciones irreversibles. Las enzimas lisosómicas se liberan hacia el espacio extracelular, lo que ocasiona lesión en el tejido vecino y una respuesta inflamatoria intensa. En la apoptosis *(lado derecho)*, la célula muestra características morfológicas y bioquímicas específicas, como la fragmentación de ADN, la reducción en el volumen celular, la vesiculación de la membrana sin pérdida de integridad y la formación de cuerpos apoptóticos, que producen la rotura de la célula. Los cuerpos apoptóticos son eliminados más tarde por células fagocíticas sin producir reacciones inflamatorias.

Meiosis II

Después de la meiosis I, las células entran rápidamente en la **meiosis II** sin pasar por una fase S. La meiosis II es una división ecuatorial semejante a la mitosis. Durante esta fase, la proteasa llamada **separasa**, rompe los complejos de cohesinas entre las cromátides hermanas. La escisión de los complejos de cohesinas en la región del centrómero rompe la unión entre ambos centrómeros. Esta escisión permite que las cromátides hermanas se separen en la anafase II y se muevan hacia los polos opuestos de la célula. Durante la meiosis II, las células pasan a través de la profase II, metafase II, anafase II y la telofase II. Estas etapas son esencialmente iguales a las de la mitosis, excepto que comprenden un juego haploide de cromosomas **(1n)** y producen células hijas que tienen contenido de ADN haploide **(1d)**. A diferencia de las células producidas por la mitosis, que son genéticamente idénticas a la célula progenitora, las células producidas por la meiosis son únicas desde el punto de vista genético.

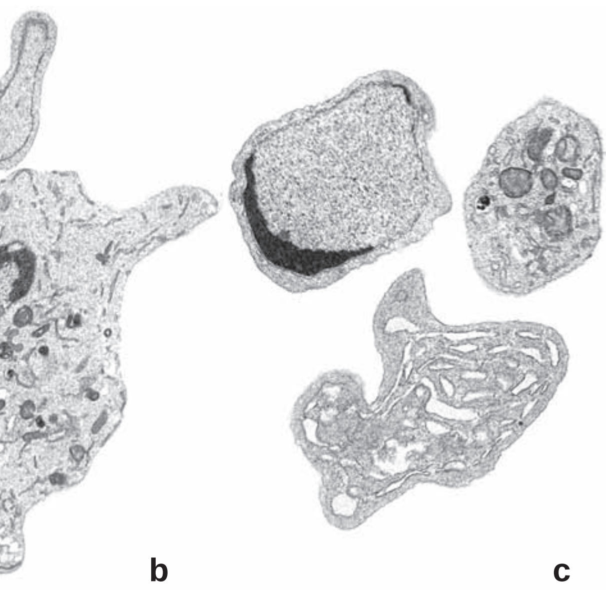
 MUERTE CELULAR

En los seres humanos, como en todos los organismos multicelulares, los ritmos de proliferación y muerte celular determinan la producción celular neta. Una anomalía en cualquiera de estos ritmos puede causar **trastornos por acumulación celular** (p.ej., hiperplasia, cáncer, enfermedades autoinmunitarias) o **trastornos por pérdida celular** (atrofia, enfermedades degenerativas, SIDA, lesión isquémica). Por lo tanto, el equilibrio (homeostasis) entre la producción celular y la muerte celular debe ser mantenido con precisión (fig. 3-17).

La muerte celular puede ocurrir como resultado de una lesión celular aguda o de un programa de suicidio codificado internamente.

La muerte celular puede ser el resultado de una lesión accidental de la célula o de mecanismos que provocan que la célula se autodestruya. Los dos principales mecanismos de muerte celular son la necrosis y la apoptosis.

- La **necrosis**, o muerte celular accidental, es un proceso patológico. Esto ocurre cuando las células se exponen a un entorno físico o químico desfavorable (p.ej., hipotermia, hipoxia, radiación, bajo pH, traumatismo celular) que causa una lesión celular aguda y un daño a la membrana plasmática. En trastornos fisiológicos, el daño a la membrana plasmática también puede iniciarse por un virus o por las proteínas denominadas *perforinas*. Dos características típicas de este proceso son la **tumefacción celular** rápida y la **lisis celular**.
- La **apoptosis** (gr., *caer desde, como los pétalos de las flores*) también era conocida en el pasado como **muerte celular programada**. Hoy, el término *muerte celular programada* se aplica más ampliamente a todo tipo de muerte celular mediada por un programa intracelular de muerte, con independencia del mecanismo desencadenante. La apoptosis representa un proceso fisiológico. Durante la apoptosis, las células que ya no son necesarias son eliminadas del organismo. Este proceso puede ocurrir durante el desarrollo embrionario u otros procesos fisiológicos normales, como la atresia folicular en los ovarios. Las células pueden iniciar su propia muerte a través de la activación de un programa



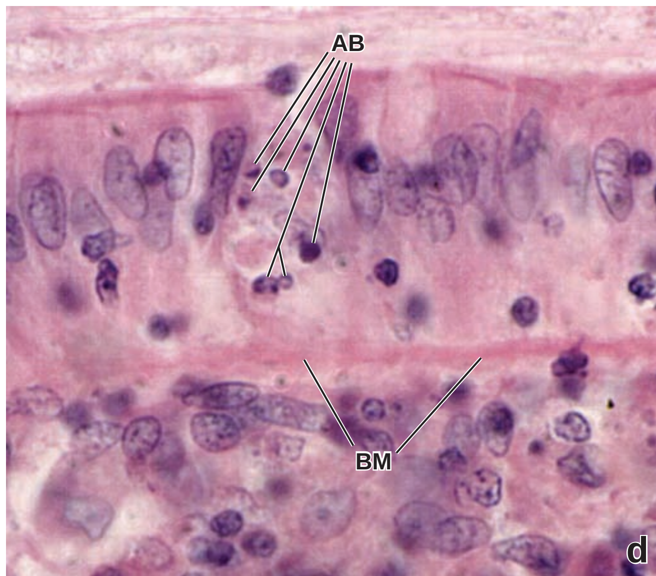


FIGURE 3-19 ▲ Fotomicrografías electrónicas de células apoptóticas. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra una etapa temprana de la apoptosis en un linfocito. El núcleo ya está fragmentado, y el proceso irreversible de fragmentación del ADN se ha iniciado. Nótense las regiones con heterocromatina condensada contiguas a la envoltura nuclear. 5 200 X. **b.** Mayor fragmentación del ADN. La heterocromatina en uno de los fragmentos nucleares *(izquierda)* comienza a brotar hacia fuera a través de la envoltura, con lo que se inicia una nueva ronda de fragmentación nuclear. Nótense la reorganización del citoplasma y la brotación del citoplasma para producir cuerpos apoptóticos. 5 200 X. **c.** Los cuerpos apoptóticos contienen fragmentos del núcleo, orgánulos y citoplasma. Estos cuerpos, serán finalmente fagocitados por células del sistema fagocítico mononuclear. 5 200 X. (Gentileza del Dr. Scott H. Kaufmann, Mayo Clinic). **d.** Esta fotomicrografía óptica del epitelio intestinal de colon humano muestra cuerpos apoptóticos *(AB)* dentro de una capa simple de células absortivas. *BM*, membrana basal. 750 X.

de suicidio codificado internamente. La apoptosis se caracteriza por la *autodigestión controlada*, la que mantiene la integridad de la membrana celular; por lo tanto, la célula "muere con dignidad" sin derramar su contenido para no dañar a sus vecinas.

Además, ciertas células o sus secreciones que se encuentran en el sistema inmunitario son tóxicas para otras células (p.ej., los **linfocitos T citotóxicos** y los **linfocitos NK** o *natural killer*); estas células inician los procesos que destruyen las células designadas (p.ej., células transformadas por cáncer o células infectadas por virus). A diferencia de lo que ocurre en la necrosis y en la apoptosis, la muerte citotóxica no involucra un mecanismo específico. Por ejemplo, la muerte celular mediada por linfocitos T citotóxicos combina algunos aspectos tanto de la necrosis como de la apoptosis. Para un panorama general de la apoptosis y de la necrosis, v. tabla 3-2.

La necrosis comienza con la pérdida de la capacidad de las células para mantener la homeostasis.

Como consecuencia de la lesión celular, el daño a la membrana celular conduce al ingreso de agua y de iones extracelulares. Los orgánulos intracelulares como la mitocondria, el RER y el núcleo, sufren cambios irreversibles que son causados por la tumefacción celular y la ruptura de la membrana celular (lisis celular). Como consecuencia de la descomposición final de la membrana plasmática, el contenido citoplasmático, incluidas las enzimas lisosómicas, queda libre en el espacio extracelular. Por lo tanto, la muerte celular necrótica suele asociarse con un daño extenso del tejido circundante y una **respuesta inflamatoria intensa** (fig. 3-18).

Apoptosis

La apoptosis es una forma de muerte celular que ocurre en condiciones fisiológicas normales.

En la apoptosis, la célula es una participante activa en su propio deceso ("suicidio celular"). Este proceso es activado por una variedad de señales extrínsecas e intrínsecas. Las células que sufren apoptosis muestran las siguientes características morfológicas y bioquímicas típicas (v. fig. 3-18):

- La **fragmentación del ADN** ocurre en el núcleo y es un suceso irreversible que predestina a la célula a morir. La

FIGURA 3-20 ▲ Representación esquemática de los mecanismos que conducen a la apoptosis. Los estímulos internos y externos pueden disparar la apoptosis mediante la activación de la cascada enzimática de las caspasas. Muchos activadores externos actúan sobre la célula para iniciar las señales que conducen a la apoptosis; nótese que el TNF y el TGF-β actúan a través del "receptor de muerte". La liberación controlada del citocromo c y del SMAC /DIABLO desde las mitocondrias es un paso interno importante en la activación de la apoptosis.

fragmentación de ADN es la consecuencia de la activación de endonucleasas nucleares dependientes de Ca^{2+} y Mg^{2+}. Estas enzimas cortan el ADN en forma selectiva, generando pequeños fragmentos oligonucleosómicos. La cromatina nuclear, entonces, se aglomera y el núcleo puede dividirse en varios fragmentos individuales limitados por la envoltura nuclear.

- La **disminución del volumen celular** se logra mediante la contracción del citoplasma. Los elementos citoesqueléticos se reorganizan en haces paralelos a la superficie celular. Los ribosomas se amontonan dentro del citoplasma, el RER forma una serie de espirales concéntricas y la mayoría de las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana plasmática.
- La **pérdida de la función mitocondrial** es causada por cambios en la permeabilidad de los conductos de la membrana mitocondrial. La integridad de las mitocondrias es comprometida, el potencial transmembranal disminuye abruptamente y se interrumpe la cadena de transporte de electrones. Las proteínas del espacio intermembranal, como la **citocromo *c*** y **SMAC/DIABLO** (segundo activador de caspasas derivado de la mitocondria/inhibidor directo de la proteína de fijación a apoptosis de bajo punto isoeléctrico [pI]) se liberan hacia el citoplasma para activar una cascada de enzimas proteolíticas denominadas **caspasas**, que son responsables por desmantelar a la célula. La liberación regulada del citocromo *c* y del SMAC/DIABLO indica que las mitocondrias, bajo la influencia de **proteínas Bcl-2** (v. pág. 102), son las que deciden el inicio de la apoptosis. Esta es la razón por la que muchos investigadores consideran a la mitocondria como "el cuartel general para el líder de un escuadrón suicida" o como una "prisión de máxima seguridad para los cabecillas de un golpe militar".
- La **vesiculación de la membrana** es el producto de las alteraciones de la membrana celular. Una alteración está relacionada con la translocación de ciertas moléculas (p.ej., fosfatidilserina) desde la superficie citoplasmática hacia la superficie externa de la membrana plasmática. Estos cambios causan que la membrana plasmática modifique sus propiedades físicas y químicas, originando la formación de protuberancias sin la pérdida de la integridad de la membrana (v. fig. 3-18).
- La **formación de los cuerpos apoptóticos**, el paso final de la apoptosis, trae como consecuencia el rompimiento celular (fig. 3-19a–c). Estas vesículas limitadas por membrana se originan a partir de las protuberancias citoplasmáticas que contienen orgánulos y material nuclear. Son eliminadas con rapidez y sin dejar rastros por las células fagocíticas. La eliminación de los cuerpos apoptóticos es tan eficaz que no se produce una respuesta inflamatoria. La apoptosis ocurre con una rapidez 20 veces mayor que la mitosis; por ende, es un desafío encontrar células apoptóticas en un preparado de rutina teñido con H&E (fig. 3-19d).

La apoptosis es regulada por estímulos externos e internos.

Los **procesos apoptóticos** pueden ser activados por diversos estímulos internos y externos. Algunos factores, como el **factor de necrosis tumoral (TNF)**, al actuar sobre los receptores de membrana, desencadenan la apoptosis mediante el reclutamiento y la activación de la cascada de caspasas. En consecuencia, el receptor TNF es conocido como el **"receptor de la muerte"**. Otros activadores externos de la apoptosis son el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), ciertos neurotransmisores, los radicales libres, los oxidantes y las radiaciones UV e ionizantes. Los activadores internos de la apoptosis incluyen los **oncogenes** (p.ej., *myc* y *rel*), los **supresores tumores** como la p53, y los **antimetabolitos privadores de nutrientes** (fig. 3-20). Los mecanismos apoptóticos también son activados por los fenómenos que conducen a la catástrofe mitótica, llamado así al mal funcionamiento de los puntos de control de daño específico del ADN en el ciclo celular (v. pág. 93). La catástrofe mitótica está acompañada por la condensación de la cromatina, la liberación mitocondrial del citocromo *c*, la activación de la cascada de caspasas y la fragmentación del ADN.

La apoptosis también puede ser inhibida por señales de otras células y del entorno a través de los llamados *factores de supervivencia*. Éstos incluyen los factores de crecimiento, las hormonas como el estrógeno y los andrógenos, los aminoácidos neutros, el cinc y las interacciones con proteínas de la matriz extracelular. Varias proteínas celulares y viríticas

actúan como inhibidores de las caspasas; por ejemplo, las neuronas contienen la proteína inhibidora de la apoptosis neuronal (NAIP) que las protege de la apoptosis prematura. Sin embargo, la función reguladora más importante en la apoptosis se asigna a las señales internas de la **familia de las proteínas Bcl-2 (linfoma de células B- 2)**. Esta familia está compuesta por miembros antiapoptóticos y proapoptóticos que determinan la vida o la muerte de la célula. Entre los miembros proapoptóticos de la familia de proteínas Bcl-2 se hallan los siguientes: **Bad** (promotor de muerte asociado a Bcl-2), **Bax** (proteína X asociada a Bcl-2), **Bid** (dominio de interacción con Bcl-2) y **Bim** (mediador de la muerte celular en interacción con Bcl-2). Estas proteínas interaccionan entre sí para suprimir o propagar su propia actividad al influir sobre la activación "corriente abajo" de los diversos pasos de ejecución de la apoptosis. Ellas también actúan de forma independiente sobre la mitocondria para regular la liberación de citocromo c y SMAC/DIABLO, el más potente agente inductor de la apoptosis.

La anoikis es una forma de apoptosis inducida por la ausencia de interacciones entre la célula y la matriz extracelular.

La **anoikis** [*gr., vagabundo sin hogar*] es la apoptosis inducida por la pérdida de anclaje celular que impide que las células desprendidas sigan creciendo y se adhieran a una matriz extracelular inadecuada. En estas condiciones, el ciclo celular se detiene y se inicia la apoptosis. Las señales de la matriz intercelular son percibidas por las **integrinas** que forman una parte integral del anclaje de las uniones célula-matriz extracelular (v. pág. 156). Debido a sus conexiones con el citoesqueleto celular, las integrinas participan en los mecanismos de señalización de la vía intrínseca que controla la apoptosis, las respuestas al daño al ADN y la función de los receptores de muerte. Los defectos en estos mecanismos de señalización conducen a la anoikis, la que se desencadena por la activación de la familia de proteínas proapoptóticas Bcl -2. La anoikis conduce a la liberación de citocromo *c* y SMAC/DIABLO hacia el citosol, que a su vez conducen a la activación de las enzimas caspasas y al inicio de la apoptosis. En el **cáncer metastático**, las células desarrollan mecanismos para sobrevivir al proceso de anoikis. Esta resistencia se debe a varios mecanismos que incluyen cambios en los tipos de receptores de integrina, activación de factores antiapoptóticos, activación oncogénica y señalización del receptor del factor de crecimiento.

Otras formas de muerte celular programada

En fecha reciente, se han identificado varias formas de muerte celular programada que son diferentes a la apoptosis o la necrosis.

Existen diferentes formas de muerte celular programada que no se ajustan al esquema clásico de apoptosis o necrosis. Estas incluyen las siguientes:

- La **autofagia** es un proceso celular regulado que permite a las células el recambio de su contenido mediante la degradación de sus propios componentes. Comienza cuando una membrana intracelular (con frecuencia parte de la cisterna del REL) se enrolla alrededor de un orgánulo o de una porción del citoplasma para formar una vesícula limitada por una doble membrana cerrada. Esta vesícula, denominada **autofagosoma**, inicialmente desprovista de cualquier enzima lisosómica, se fusiona con los lisosomas e inicia la digestión. Para una descripción detallada de las tres vías utilizadas en la autofagia, véanse las páginas 47 a 49.
- La **catástrofe mitótica** es un tipo de muerte celular que ocurre durante la mitosis. Se produce por una combinación de lesión celular y funcionamiento defectuoso de varios puntos de control del ciclo celular, como los puntos de control de lesión del ADN en G_1, S, y G_2 o el punto de control del armado del huso mitótico (pág. 93). Si no se detiene el ciclo celular antes de la mitosis, se generan problemas en la separación de los cromosomas, que desencadenan el proceso apoptótico y la muerte celular.
- La **paraptosis** es una muerte celular no apoptótica alternativa que puede ser inducida por los receptores de los factores de crecimiento (p.ej., receptor del factor de crecimiento similar a la insulina [IGF-1]). A diferencia de la apoptosis, la muerte celular no está mediada por caspasas pero sí por la **proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK)**. En un nivel celular, la paraptosis se caracteriza por la formación de múltiples vacuolas grandes dentro del citoplasma celular junto con tumefacción mitocondrial.
- La **piroptosis** es una forma de muerte celular inducida por la infección con ciertos microorganismos que generan reacciones inflamatorias intensas. Este mecanismo depende únicamente de la **enzima caspasa 1**, la cual no participa en el cascada de caspasas de la muerte celular apoptótica. La caspasa 1 activa las citocinas inflamatorias como IL-1 e IL-18 que median las reacciones inflamatorias intensas en el tejido circundante.
- La **necroptosis** es un mecanismo de muerte celular independiente de las caspasas que puede inducirse en diferentes tipos de células. Se inicia a través de la activación de los **receptores del factor de necrosis tumoral (TNFR o receptores de muerte)** y el **mecanismo de señalización de Fas**. Si bien ocurre en condiciones reguladas, la muerte celular necroptótica se caracteriza por presentar las mismas características morfológicas que la muerte necrótica no regulada. La necrostatina I es un inhibidor específico de la necroptosis que reduce de modo significativo la lesión isquémica en los tejidos afectados.
- La **entosis** *[gr., adentro]* es una muerte celular no apoptótica programada en la cual una célula puede incorporar en forma activa una célula semejante separada de la matriz extracelular. Después de la incorporación, las células "engullidas" permanecen vivas dentro de la célula hospedadora hasta que se degrada mediante el **mecanismo lisosómico** o **se libera**. La entosis es un proceso regulado por receptores específicos del que participan las cadherinas y la formación de las uniones de anclaje intercelulares entre dos tipos celulares similares (p.ej., dentro del epitelio). Este proceso debería distinguirse del **canibalismo celular**, que es un proceso no específico observado en los tumores metastáticos que implican células cancerígenas que "comen" y matan a las células inmunitarias que se dirigen contra ellos.

Puntos esenciales
Núcleo celular



GENERALIDADES DEL NÚCLEO

- El **núcleo** es un compartimento limitado por membrana que contiene el genoma (información genética) en las células eucarióticas.
- El núcleo de una célula que no está dividiéndose está compuesto por la **cromatina** (que contiene el ADN) y el **nucléolo** (sitio de síntesis del ARNr), y se encuentra suspendido en el **nucleoplasma** rodeado por la **envoltura nuclear**

COMPONENTES NUCLEARES

- La **cromatina**, un complejo de ADN y proteínas asociadas, es responsable de la tinción basófila del núcleo en un preparado teñido con H&E.
- En el núcleo se encuentran dos formas de cromatina: una dispersa llamada **eucromatina** y una forma condensada llamada **heterocromatina**.
- Los **nucleosomas** son las unidades más pequeñas de la estructura de la cromatina. Representan el primer nivel de plegamiento de la molécula de ADN.
- En las células en división, la cromatina se condensa y se organiza en cuerpos bien definidos denominados **cromosomas**.
- El nucléolo es el sitio de síntesis del ARNr y el sitio del armado inicial de los ribosomas, y participa en la regulación del ciclo celular.
- Los **nucléolos** tienen tres regiones: centros fibrilares (incluidas las asas de ADN de los cromosomas que contienen genes de ARNr), **material fibrilar** (incluidos los genes ribosómicos en proceso de transcripción activa) y **material granular** (sitio del armado inicial de los ribosomas).
- La **envoltura nuclear**, formada por dos membranas con un **espacio** entre ellas conocido como **cisterna perinuclear**, separa el nucleoplasma del citoplasma. La **membrana nuclear externa** tiene ribosomas y es continua con la membrana del RER. La **membrana nuclear interna** está sostenida por la lámina nuclear (fibrosa).
- La **lámina nuclear** está compuesta por **láminas nucleares**, un tipo especializado de filamentos intermedios y por **proteínas asociadas a la lámina**. Las láminas se desensamblan durante la mitosis y se ensamblan cuando ésta finaliza.
- La envoltura nuclear posee un conjunto de orificios llamados **poros nucleares**. Los poros nucleares contienen una estructura de tipo cilíndrico conocida como **complejo del poro nuclear (NPC)**, que media el transporte nucleocitoplasmático bidireccional.

CICLO CELULAR

- El **ciclo celular** consiste en una secuencia de fenómenos autorregulados que controlan el crecimiento y la división de las células. Diferentes **puntos de control** verifican la progresión de las células a través del ciclo celular.
- La **fase G_1** suele ser la más larga y la más variable del ciclo celular; comienza al final de la mitosis (fase M). Durante la fase G1 la célula capta sustancias nutritivas y sintetiza ARN y las proteínas necesarias para la síntesis de ADN y la duplicación cromosómica. En esta fase también se encuentra el punto de control más importante del ciclo celular, el **punto de control de restricción**, en el cual la célula valora su propio potencial de replicación.
- En la **fase S**, el ADN se duplica y la calidad de síntesis del ADN se verifica en el **punto de control del daño del ADN en S**.
- En la **fase G_2**, la célula se prepara para la división durante la mitosis (fase M) y continúa su verificación de calidad del ADN recién sintetizado (**en el punto de control del daño del ADN en G_2** y en el **punto de control del ADN no duplicado**).
- La **mitosis** ocurre en la **fase M** y se verifica en el **punto de control del armado del huso mitótico** y en el **punto de control de la segregación de los cromosomas**.
- El paso a través del ciclo celular es impulsado por un complejo de dos proteínas, compuesto por **ciclina** y una **cinasa dependiente de ciclina (Cdk)**. Estas proteínas se sintetizan y se degradan a intervalos regulares durante cada ciclo.
- La **mitosis** es un proceso de segregación cromosómica, división nuclear y una división celular final que produce dos células hijas con la misma cantidad de cromosomas y contenido de ADN que la célula progenitora.
- La mitosis sigue a la fase S del ciclo celular y contiene cuatro fases: la profase, durante la cual los cromosomas se condensan y se tornan visibles, la envoltura nuclear se desensambla y el huso mitótico se desarrolla a partir de microtúbulos; **la metafase**, que comprende la alineación de los cromosomas en la placa ecuatorial; **la anafase**, durante la cual las cromátides

hermanas comienzan a separarse y son arrastradas hacia los polos opuestos de la célula; y **la telofase**, la que involucra la reconstitución de la envoltura nuclear y la división del citoplasma.

- La **mitosis** culmina con la formación de dos células hijas que son idénticas desde el punto de vista genético (conteniendo la **misma cantidad de cromosomas y de ADN**).
- La **meiosis** comprende dos divisiones nucleares secuenciales seguidas por divisiones celulares que producen gametos con la mitad de la cantidad de cromosomas y la mitad del contenido de ADN con respecto a las células somáticas.
- Durante la profase de la **meiosis I** (división reduccional) los cromosomas homólogos se aparean y ocurre la recombinación del material genético entre los pares materno y paterno. Estos pares (con segmentos intercambiados) forman dos células hijas que contienen una cantidad haploide de cromosomas y una cantidad diploide de ADN.
- La **meiosis II** ocurre con rapidez sin pasar a través de la fase S. La segunda división meiótica separa las cromátides hermanas en dos células finales, cada una de las cuales contiene una **cantidad haploide de cromosomas y una cantidad haploide de ADN.**

MUERTE CELULAR

- La **muerte celular** puede ocurrir como resultado de una lesión celular aguda (**necrosis**) o una muerte celular programada (**apoptosis**).
- La **apoptosis** ocurre en condiciones fisiológicas normales para eliminar células defectuosas o innecesarias sin respuesta inflamatoria del tejido.
- La regulación molecular de la apoptosis implica una cascada de acontecimientos controlados por la **familia de proteínas proapoptóticas Bcl-2**, que incrementa la permeabilidad de la membrana mitocondrial mediante la liberación de **citocromo c** y **SMAC/DIABLO**.
- El **citocromo c** y el **SMAC/DIABLO** activan la cascada de proteasas citoplasmáticas denominadas **caspasas**. Éstas desmantelan la célula mediante la digestión de proteinas citoplasmáticas.
- La **anoikis** es una forma de apoptosis que es inducida por la ausencia de interacciones entre las células y la matriz extracelular.

4

Tejidos: Concepto y Clasificación



GENERALIDADES DE LOS TEJIDOS

Los tejidos son cúmulos o grupos de células organizadas para llevar a cabo una o más funciones específicas.

En el microscopio óptico, las **células** y los **componentes** extracelulares de varios órganos del cuerpo, exhiben un patrón de organización reconocible y con frecuencia característica. Esta disposición organizada refleja el esfuerzo cooperativo de las células que desempeñan una función particular. Por consiguiente, un conjunto organizado de células que funcionan en forma colectiva recibe el nombre de **tejido** (fr., *tissu, tejido; lat., texo, tejer*].

Si bien se suele decir que la célula es la unidad básica funcional del organismo, en realidad son los tejidos los que, gracias a los esfuerzos cooperativos de sus células individuales, se encargan del mantenimiento de las funciones corporales. Las células de un mismo tejido se conectan entre sí por medio de uniones de anclaje especializadas (uniones célula-célula, pág. 102). Las células también perciben su entorno extracelular circundante y se comunican entre si mediante uniones intercelulares especializadas (uniones de hendidura, pág. 102), lo que facilita la colaboración entre ellas, permitiéndoles operar como una unidad funcional. Otros mecanismos que permiten que las células de un tejido determinado funcionen de modo unificado, incluyen a los receptores específicos de la membrana que generan respuestas a diversos estímulos (p.ej., hormonal, nervioso o mecánico).

A pesar de sus diferentes estructuras y propiedades fisiológicas, todos los órganos están compuestos por sólo cuatro tipos básicos de tejidos.

El concepto de tejido proporciona la base para comprender y reconocer los diferentes tipos celulares dentro del cuerpo y como se interrelacionan. A pesar de las variaciones en el aspecto general, la organización estructural y las propiedades fisiológicas de los diversos órganos del cuerpo, los tejidos que los componen se clasifican en cuatro tipos básicos.

- El **epitelio (tejido epitelial)** cubre las superficies corporales, reviste las cavidades del cuerpo, y forma glándulas.
- El **tejido conjuntivo** subyace o sostiene estructural y funcionalmente a los otros tres tejidos básicos.
- El **tejido muscular** está compuesto por células contráctiles y es responsable del movimiento.
- El **tejido nervioso** recibe, transmite e integra información del medio interno y externo para controlar las actividades del organismo.

Cada tejido básico está definido por un conjunto de características morfológicas generales o propiedades funcionales. Cada tipo, además, puede subdividirse de acuerdo a las características específicas de sus diversas poblaciones celulares y de cualquier sustancia extracelular que hubiere.

Para la clasificación de los tejidos, se utilizan dos parámetros de definición diferentes. La base para definir los tejidos epitelial y conjuntivo es principalmente morfológica; mientras que para los tejidos muscular y nervioso es principalmente funcional. Además, los mismos parámetros se utilizan en la designación de las subclases de tejido. Por ejemplo, el tejido muscular se define por su función, pero a su vez se

subclasifica en las categorías de liso y estriado, una distinción puramente morfológica y no funcional. Otro tipo de tejido contráctil, el mioepitelio, funciona como el tejido muscular, pero en general se le designa como epitelio debido a su ubicación.

Por estas razones, la clasificación de los tejidos no puede reducirse a una simple fórmula. Más bien, se aconseja a los estudiantes que aprendan las características de las diferentes agrupaciones celulares que definen a los cuatro tejidos básicos y sus subclases.



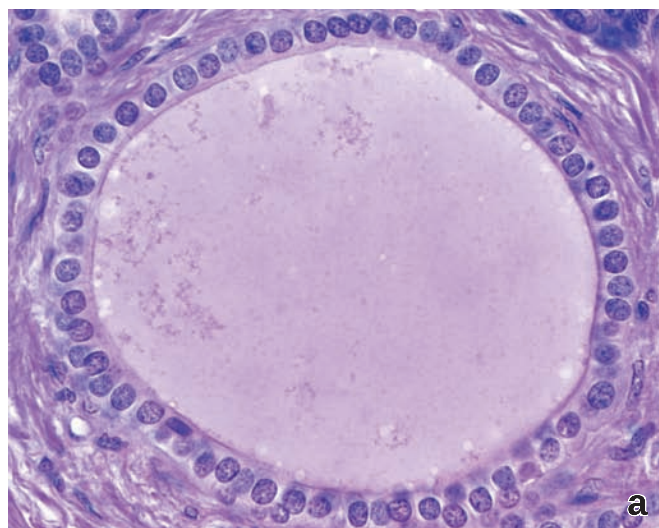
TEJIDO EPITELIAL

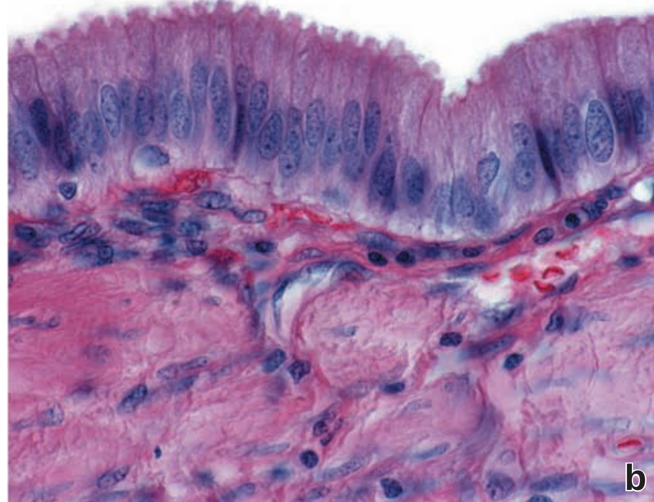
El tejido epitelial se caracteriza por la aposición estrecha de sus células y por su presencia en una superficie libre.

Las **células epiteliales**, tanto cuando se organizan en una capa simple como cuando lo hacen en múltiples capas, siempre están contiguas entre sí. Además, suelen estar adheridas unas con otras por medio de uniones intercelulares especializadas, que crean una barrera entre la superficie libre y el tejido conjuntivo adyacente. El **espacio intercelular** entre las células epiteliales es mínimo y carece de estructura, excepto a la altura de las uniones intercelulares.

Las **superficies libres** son características del exterior del organismo, la superficie externa de muchos órganos internos y el revestimiento de las cavidades, túbulos, y conductos corporales, tanto de los que se comunican con el exterior del cuerpo como aquellos que están cerrados. Entre las cavidades corporales y túbulos cerrados se incluyen las cavidades pleural, pericárdica y peritoneal, así como el sistema cardiovascular. Todas estas estructuras están revestidas por un tejido epitelial.

Las clasificaciones del tejido epitelial a menudo se fundamentan en la forma de las células y en la cantidad de capas celulares, más que en su función. Las formas celulares pueden ser escamosas (planas), cuboides y cilíndricas. Con respecto a los estratos, pueden ser **simples** (una sola capa) o **estratificados** (capas múltiples). La figura 4-1 muestra el tejido epitelial de tres sitios. Dos de ellos (v. fig. 4-1a y b) son epitelios simples (es decir, una capa celular) que delimitan una superficie libre expuesta a la luz de la estructura. La principal diferencia entre estos dos epitelios simples radica en la forma de las células: unas son cuboides (v. fig. 4-1a) y otras cilíndricas (v. fig. 4-1b). El tercer ejemplo (v. fig. 4-1c) es un epitelio escamoso estratificado que contiene múltiples capas de células. Sólo la capa superior de células escamosas está en contacto con la luz; las otras células están conectadas entre si mediante uniones de anclaje intercelular especializadas o con el tejido conjuntivo subyacente (la capa inferior más oscura) por medio de uniones especializadas de anclaje célula-matriz extracelular.





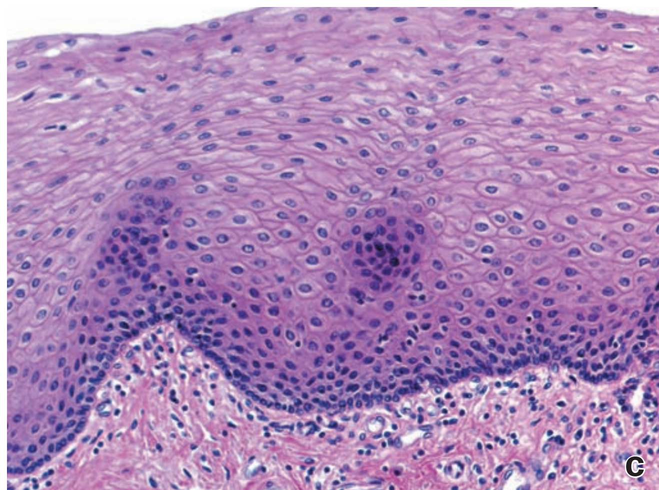
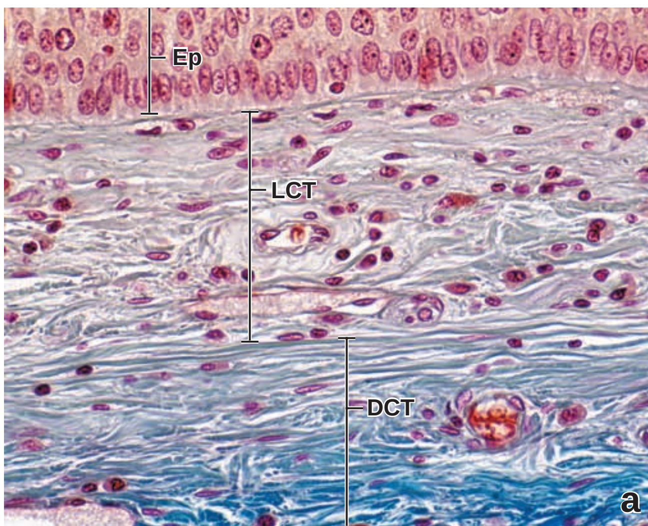


FIGURA 4-1 ▲ Epitelios simples. a. Corte teñido con H&E que muestra un conducto pancreático revestido por una capa simple de células epiteliales cúbicas. La superficie libre de las células está orientada hacia la luz; la superficie basal está en contacto con el tejido conjuntivo. 540 X. **b.** Corte teñido con H&E que muestra una capa simple de células epiteliales cilíndricas altas revistiendo la mucosa de la vesícula biliar. Nótese que las células son mucho más altas que las células que revisten el conducto pancreático. La superficie libre de las células epiteliales está expuesta a la luz de la vesícula biliar y la superficie basal está en contacto con el tejido conjuntivo subyacente. 540 X. **c.** Corte teñido con H&E que muestra la pared del esófago revestida por epitelio escamoso estratificado. Sólo la capa superior de las células escamosas están en contacto con la luz. Nótese que no todas las células en este epitelio son escamosas. En la porción inferior del epitelio, las células son más redondeadas y en el limite entre el epitelio y el tejido conjuntivo, la capa de células basales aparece como una banda oscura debido al menor tamaño celular y a la alta relación núcleo:citoplasma. 240 X.



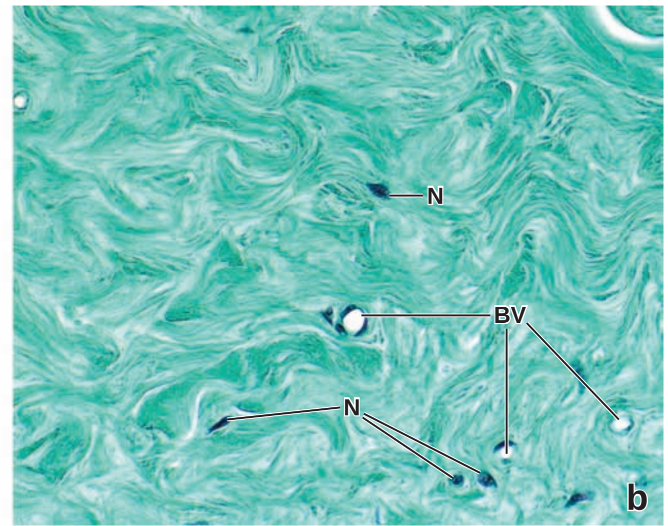


FIGURA 4-2 ▲ Tejido conjuntivo laxo y denso. a. Corte de la epiglotis teñido con Mallory-Azan, que muestra la parte inferior de su epitelio estratificado *(Ep)*, el tejido conjuntivo laxo subyacente *(LCT)* y el tejido conjuntivo denso *(DCT)* más profundo. El tejido conjuntivo laxo, en general, contiene muchas células de diferentes tipos. Sus núcleos varían en forma y tamaño. Es muy probable que los núcleos alargados pertenezcan a los fibroblastos. Debido a que el tejido conjuntivo denso contiene haces gruesos de colágeno, se tiñe en forma más intensa con el colorante azul. También, nótese la menor cantidad relativa de núcleos. 540 X. **b.** Corte de tejido conjuntivo denso teñido con Mallory, que muestra una región compuesta por abundantes fibras de colágeno muy compactas. Los pocos núcleos *(N)* visibles pertenecen a los fibroblastos. La combinación de fibras muy compactas y la escasez de células, caracterizan el tejido conjuntivo denso. En este corte también aparecen unos pocos vasos sanguíneos *(BV)* pequeños. 540 X.



TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo se define por su matriz extracelular.

A diferencia de las células epiteliales, las células del tejido conjuntivo están muy separadas entre sí. Los espacios intercelulares están ocupados por un material producido por las células. Este material extracelular recibe el nombre de **matriz extracelular.** La índole de las células y de la matriz varía de acuerdo con la función del tejido. Por lo tanto, para la clasificación del tejido conjuntivo no sólo se tienen en cuenta las células sino también la composición y organización de la matriz extracelular.

El **tejido conjuntivo embrionario** deriva del mesodermo, la capa germinal embrionaria media, y está presente en el embrión y dentro del cordón umbilical. Da origen a varios tejidos conjuntivos del cuerpo.

Un tipo de tejido conjuntivo que se encuentra en estrecha asociación con la mayor parte de los epitelios es el **tejido conjuntivo laxo** (fig. 4-2a). En efecto, es el tejido conjuntivo sobre el que se apoya la mayoría de los epitelios. La matriz extracelular del tejido conjuntivo laxo contiene fibras de colágeno de distribución laxa y abundantes células. Algunas de estas células, los fibroblastos, forman y mantienen la matriz extracelular. Sin embargo, la mayoría de las células migran del sistema vascular y desempeñan funciones relacionadas con el sistema inmunitario. En cambio, donde sólo se requiere resistencia, las fibras de colágeno son más abundantes y se disponen en forma más densa. Además, las células son relativamente escasas y se limitan a la célula generadora de fibras, el fibroblasto (fig. 4-2b). Este tipo de tejido conjuntivo se describe como **tejido conjuntivo denso**.

Algunos ejemplos de **tejidos conjuntivos especializados** son el hueso, el cartílago y la sangre. Estos tejidos conjuntivos se caracterizan por la naturaleza especializada de su matriz extracelular. Por ejemplo, el **hueso** tiene una matriz mineralizada por calcio y moléculas de fosfato que están asociadas con las fibras de colágeno. El **cartílago** posee una matriz que contiene una gran cantidad de agua unida a los grupos hialurónicos. La **sangre** está compuesta por células y por una matriz extracelular en la forma de un líquido con abundancia de proteínas llamado plasma, que circula por todo el organismo. Todos estos tejidos están definidos por el material extracelular y no por las células.

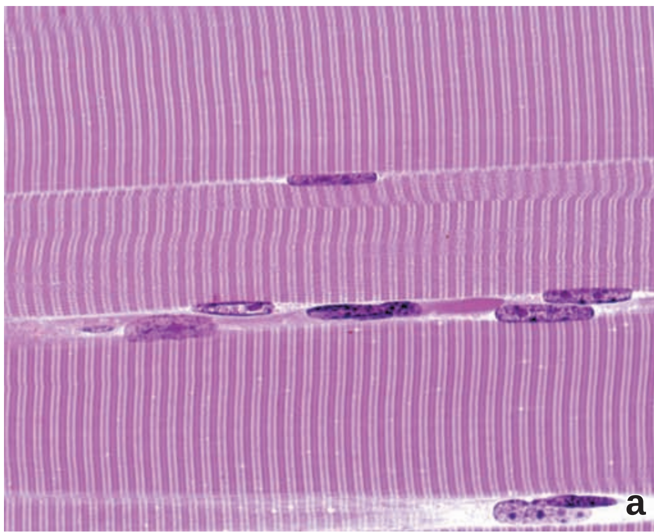


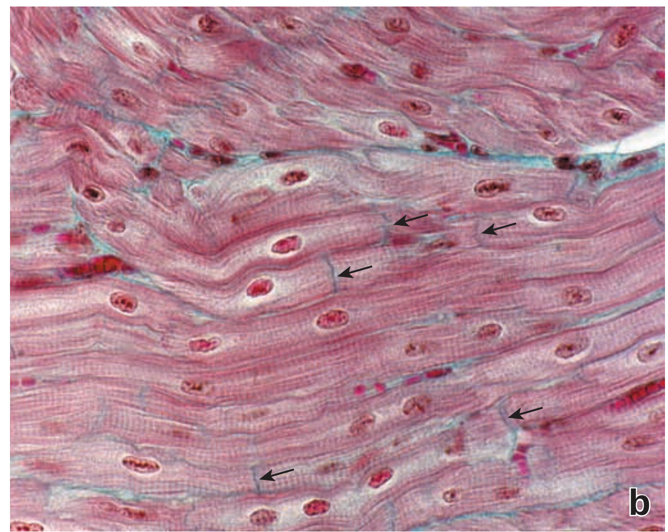
TEJIDO MUSCULAR

El tejido muscular se define según una propiedad funcional: la capacidad contráctil de sus células.

Las **células musculares** se caracterizan por poseer grandes cantidades de las proteínas contráctiles actina y miosina en su citoplasma, y por su particular organización celular en el tejido. Para funcionar en forma eficiente al efectuar movimientos, la mayoría de las células musculares se agrupan en diferentes haces que se distinguen con facilidad del tejido que los rodea. Las células musculares típicas son alargadas y están orientadas con sus ejes mayores en la misma dirección (fig. 4-3). La disposición de los núcleos también coincide con la orientación paralela de las células musculares.

Si bien la forma y la distribución de las células en los tipos musculares específicos (p.ej., músculos liso, esquelético y cardíaco) son bastante diferentes, todos los tipos musculares comparten una característica común. La masa citoplasmática está compuesta por las proteinas contráctiles actina y miosina, las cuales forman microfilamentos delgados y gruesos, respectivamente.





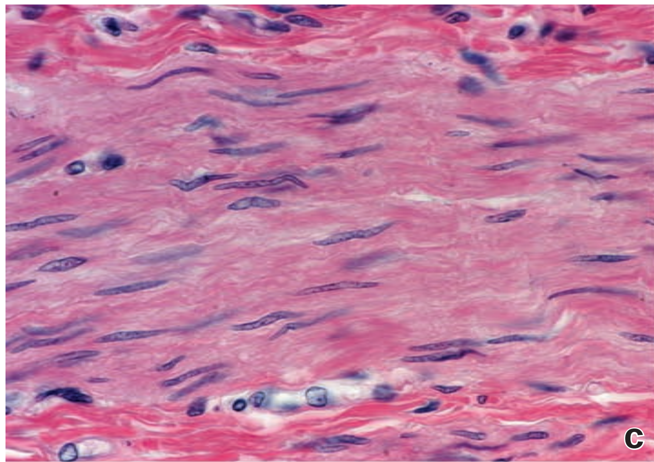
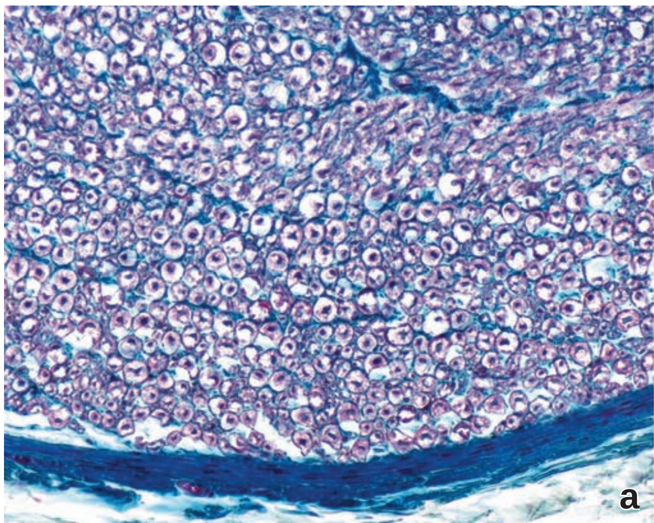


FIGURA 4-3 ▲ **Tejido muscular. a.** Corte teñido con H&E, que muestra una porción de tres fibras (células) musculares esqueléticas seccionadas en forma longitudinal. Dos características notables de estas células largas y grandes son las estriaciones transversales típicas y los múltiples núcleos localizados a lo largo de la periferia celular. 420 X. **b.** Corte teñido con Mallory, que muestra fibras musculares cardíacas que también exhiben estriaciones. Estas fibras están compuestas por células individuales que son mucho más pequeñas que las del músculo esquelético y están unidas extremo con extremo para formar fibras largas. La mayoría de las fibras se observan en una distribución longitudinal. Esta distribución organizada, es decir, la disposición paralela de las fibras en el caso del tejido muscular, permite el esfuerzo colectivo en la realización de su función. Los discos intercalares (flechas) marcan la unión de las células adyacentes. 420 X. **c.** Corte teñido con H&E, que muestra una capa longitudinal de células musculares lisas de la pared intestinal. El tejido teñido con mayor intensidad en el extremo superior y en el inferior de esta fotomicrografía, representa el tejido conjuntivo. Nótese que todos los núcleos de las células musculares lisas (en medio) son alargados y su citoplasma no exhibe estriaciones transversales. 512 X.



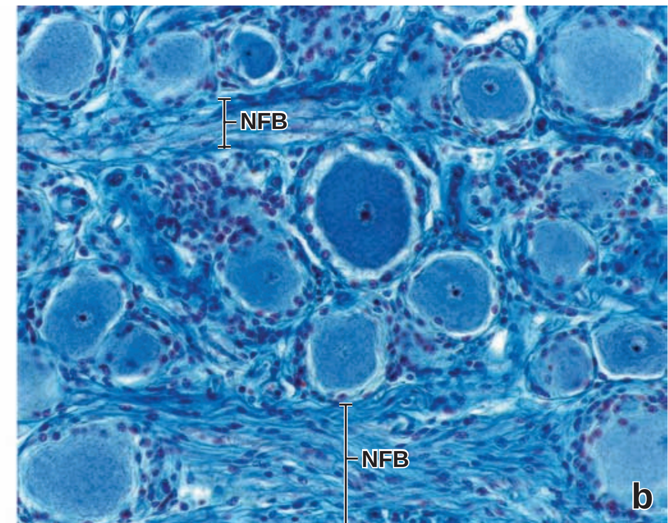


FIGURA 4-4 ▲ **Tejido nervioso. a.** Corte de un nervio periférico teñido con Mallory. El tejido nervioso está constituido por una gran cantidad de axones mielínicos en forma de fascículos, que se mantienen juntos por el tejido conjuntivo. Los axones se han cortado en forma transversal y aparecen como pequeños puntos rojos. El espacio claro que rodea a los axones antes tenía mielina que se disolvió y se perdió durante la preparación de la muestra. El tejido conjuntivo está tiñido de azul. Forma una red delicada alrededor de los axones mielínicos y vainas alrededor de cada fascículo de axones, con lo que se produce una unidad estructural, el nervio. 270 X. **b.** Corte de un ganglio nervioso teñido con Azan, que muestra los grandes cuerpos neuronales esféricos y los núcleos de las pequeñas células satélite que rodean a las neuronas. Los axones asociados con los cuerpos celulares nerviosos no están mielinizados. Aparecen como fascículos de fibras nerviosas (NFB) entre las aglomeraciones de cuerpos neuronales. 270 X.

Las **células del músculo esquelético** (v. fig. 4-3a) y del **músculo cardíaco** (v. fig. 4-3b) presentan estriaciones cruzadas, que son producidas en gran parte por la organización específica de los miofilamentos. Las células del **músculo liso** (v. fig. 4-3c) no exhiben estriaciones cruzadas porque los miofilamentos no alcanzan el mismo grado de orden en su organización.

Las proteinas contráctiles actina y miosina son ubicuas en todas las células, pero sólo en las células musculares se presentan en cantidades tan grandes y en una disposición tan bien ordenada que su actividad contráctil puede producir el movimiento de un órgano completo o de todo un organismo.



TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso consiste en células nerviosas (neuronas) y en distintos tipos de células de sostén asociadas.

Si bien todas las células exhiben propiedades eléctricas, las células nerviosas o **neuronas** están altamente especializadas para transmitir impulsos eléctricos de un sitio a otro del organismo; también están especializadas para integrar esos impulsos. Las células nerviosas reciben y procesan información desde el entorno externo e interno y pueden tener receptores sensoriales y órganos sensoriales específicos para llevar a cabo esta función. Las neuronas se caracterizan por dos tipos diferentes de procesos a través de los cuales interactúan con otras células nerviosas y con las células del epitelio y del músculo. Un solo **axón** largo (algunas veces de más de un metro de longitud) transmite impulsos fuera del **cuerpo o soma neuronal**, el cual contiene los núcleos neuronales. Las múltiples **dendritas** reciben impulsos y los transmiten hacia el soma celular. (En los cortes histológicos, suele ser imposible diferenciar los axones y las dendritas dado que presentan el mismo aspecto estructural). El axón termina en la unión neuronal denominada **sinapsis**, en la cual los impulsos eléctricos son transferidos desde una célula a la siguiente mediante la secreción de **neuromediadores**. Estas sustancias químicas son liberadas en la sinapsis por una neurona para generar impulsos eléctricos en la neurona contigua.

En el **sistema nervioso central (SNC)**, que comprende el encéfalo y la médula espinal, las células de sostén se denominan **células de la glía**. En el **sistema nervioso periférico (SNP)**, que comprende los nervios en todo el resto del organismo, las células de sostén se denominan **células de Schwann (neurilémicas) y células satélite.** Las células de sostén cumplen varias funciones importantes. Separan las neuronas unas de otras, producen la vaina de mielina que aísla y acelera la conducción en ciertos tipos de neuronas, realizan la fagocitosis activa para eliminar los detritos celulares, y contribuyen a la formación de la barrera hematoencefálica en el SNC.

En un corte común teñido con hematoxilina y eosina (H&E), el tejido nervioso puede aparecer en la forma de un nervio, que está compuesto por una cantidad variable de evaginaciones neuronales junto con sus células de sostén (fig. 4-4a). Los nervios se ven con mucha frecuencia en cortes longitudinales o transversales en el tejido conjuntivo laxo. Los somas neuronales en el SNP, incluido el sistema nervioso autónomo (SNA), aparecen en aglomeraciones denominadas **ganglios**, en donde están rodeados por células satélite (fig. 4-4b).

Las neuronas y las células de sostén derivan del neuroectodermo, que forma el tubo neural del embrión. El neuroectodermo se forma por invaginación de una capa epitelial, el ectodermo dorsal del embrión. Algunas células del sistema nervioso, como las **células ependimarias** y las células de los plexos coroideos del SNC, retienen las funciones de absorción y secreción de las células epiteliales.



HISTOGÉNESIS DE LOS TEJIDOS

En el comienzo del desarrollo del embrión, durante la fase de gastrulación, se forma un **embrión trilaminar** (disco germinal trilaminar). Las tres capas germinales son el **ectodermo**, el **mesodermo** y el **endodermo**, las cuales dan origen a todos los tejidos y órganos.

Derivados ectodérmicos

El **ectodermo** es la más externa de las tres capas germinales. Los derivados del ectodermo pueden dividirse en dos clases principales: los derivados del ectodermo de superficie y los derivados del neuroectodermo.

El **ectodermo de superficie** da origen a las siguientes estructuras:

- **epidermis** y sus derivados (pelo, uñas, glándulas sudoríparas, glándulas sebáceas, y el parénquima y los conductos de las glándulas mamarias);
- **epitelios de la córnea** y del **cristalino** del ojo;
- **órgano del esmalte** y el **esmalte** dentario;
- componentes del **oído interno**;
- **adenohipófisis** (lóbulo anterior de la hipófisis);
- mucosa de la **cavidad oral** y de la porción distal del **conducto anal**.

El **neuroectodermo** da origen a:

- el **tubo neural** y sus derivados, incluidos los **componentes del SNC**, el epéndimo (epitelio que reviste las cavidades del encéfalo y de la médula espinal), la glándula pineal, el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis) y el epitelio sensorial del ojo, del oído y de la nariz;
- la **cresta neural** y sus derivados, incluidos los **componentes del SNP** (ganglios craneales, espinales y autónomos, nervios periféricos y células de Schwann); las células gliales (oligodendrocitos y astrocitos); las células cromafines (medulares) de la glándula suprarrenal; las células enteroendocrinas (APUD) del sistema neuroendocrino difuso; los melanoblastos que son los precursores de los melanocitos; el mesénquima cefálico y sus derivados (como los arcos faríngeos que contienen músculos, tejido conjuntivo, nervios y vasos); los odontoblastos y el endotelio vascular y de la córnea.

Derivados mesodérmicos

El **mesodermo** es la capa intermedia de las tres capas germinales primarias del embrión. Da origen a las siguientes estructuras:

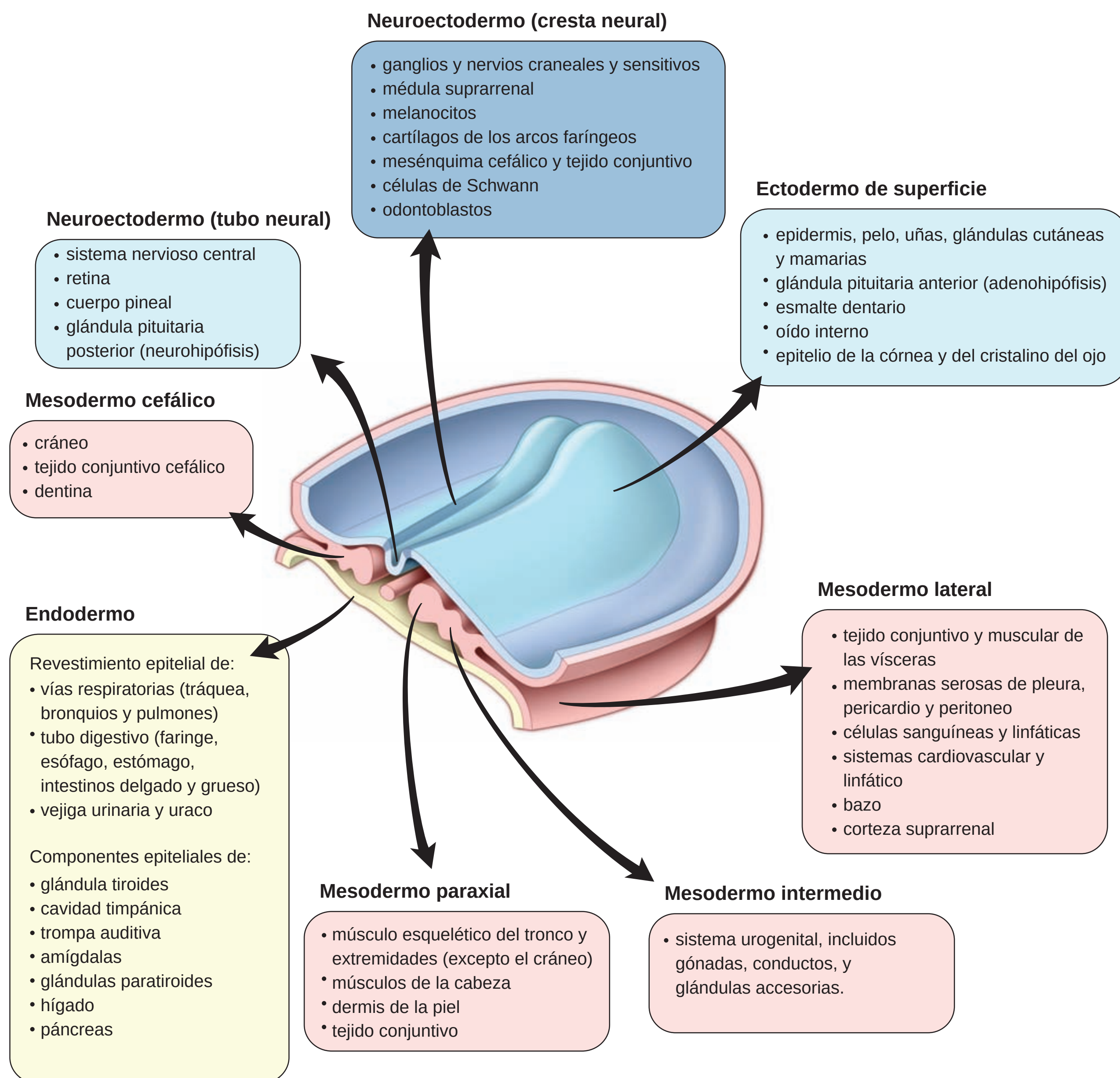


FIGURA 4-5 ▲ Derivados de las tres capas germinales. Representación esquemática que ilustra los derivados de las tres capas germinales: ectodermo, endodermo y mesodermo. (Basado en Moore KL, Persaud TVN. The Developing Human, Clinically Oriented Embryology. Philadelphia: WB Saunders, 1998).

- **tejido conjuntivo**, incluido el tejido conjuntivo embrionario (mesénquima), el tejido conjuntivo propiamente dicho (tejido conjuntivo laxo y denso), y los tejidos conjuntivos especializados (cartílago, hueso, tejido adiposo, sangre, tejido hematopoyético y tejido linfático);
- **músculos estriados** y **músculos lisos**;
- **corazón**, **vasos sanguíneos**, y **vasos linfáticos**, incluido su revestimiento endotelial;
- **bazo**;
- **riñones** y **gónadas** (ovarios y testículos) con las vías genitales y sus derivados (uréteres, tubas uterinas, útero, conductos deferentes);
- **mesotelio**, el revestimiento epitelial de las cavidades pericárdica, pleural y peritoneal; y
- la **corteza suprarrenal**.

Derivados endodérmicos

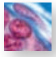
El **endodermo** es la capa más interna de las tres capas germinales. En el embrión inicial, forma la pared del intestino primitivo y da origen a porciones epiteliales o revestimientos de los órganos que se originan a partir del tubo digestivo primitivo.

Los derivados del endodermo comprenden:

- **epitelio del tubo digestivo** (con excepción del epitelio de la cavidad oral y de la región distal del canal anal, que son de origen ectodérmico);
- **epitelio de las glándulas digestivas extramurales** (p.ej., hígado, páncreas, y vesícula biliar);
- revestimiento **epitelial de la vejiga urinaria** y de la mayor parte de la **uretra**;
- **epitelio del sistema respiratorio**;

- componentes epiteliales de las glándulas **tiroides** y **paratiroides**, y del timo;
- parénquima de las **amígdalas**; y
- **epitelio de revestimiento de la cavidad timpánica** y de las **trompas auditivas** (de Eustaquio).

Las glándulas tiroides y paratiroides se desarrollan como invaginaciones epiteliales a partir del piso y la pared de la faringe; después pierden su comunicación con estos sitios de derivación inicial. El timo crece como un brote epitelial de la pared faríngea hacia el mediastino y también pierde su conexión original. La figura 4-5 resume los derivados de las tres capas germinales.



IDENTIFICACIÓN DE TEJIDOS

El reconocimiento de los tejidos se basa en la presencia de los componentes específicos dentro de las células y en las relaciones celulares específicas.

Si se tienen en cuenta estos pocos datos y conceptos acerca de los cuatro tejidos fundamentales, se puede facilitar la tarea de examinar e interpretar el material histológico. El primer objetivo es reconocer los grupos de células como tejidos y determinar las características especiales que presentan. ¿Están las células presentes en la superficie? ¿Están en contacto con las células vecinas o están separadas por una sustancia definida? ¿Pertenecen a un grupo con propiedades especiales, como el músculo o el nervio?

La estructura y la función de cada tejido fundamental se examinan en los capítulos siguientes. Al centrar la atención en un único tejido específico, de algún modo estamos separando artificialmente los tejidos que constituyen los órganos. No obstante, esta separación es necesaria para comprender y apreciar la histología de los diversos órganos que forman el cuerpo humano, y los medios a través de los cuales operan como unidades funcionales y sistemas integrados.

CUADRO 4–1 Correlación clínica: teratomas ováricos

Es de interés clínico que, en ciertas condiciones, pueda ocurrir una diferenciación anómala. La mayoría de los tumores derivan de las células que se originan a partir de una sola capa de células germinales. Sin embargo, si las células del tumor surgen de las células madre pluripotenciales, su masa puede contener células que se diferencian y se parecen a las que se originan a partir de las tres capas germinales. El resultado es la formación de un tumor que contiene diversos tejidos maduros dispuestos de un modo desorganizado. Estos tumores se denominan teratomas. Dado que las células madre pluripotenciales se encuentran primariamente en las gónadas, los teratomas casi siempre se producen en estos órganos. En el ovario, estos tumores suelen desarrollarse como masas sólidas que contienen características de los tejidos básicos maduros. Si bien los tejidos no pueden formar estructuras funcionales, con frecuencia pueden observarse estructuras semejantes a órganos (es decir, dientes, pelo, epidermis, segmentos de intestino, etc.). Los teratomas también pueden desarrollarse en los testículos, aunque es poco frecuente. Además los teratomas ováricos, en general, son benignos, mientras que los teratomas en los testículos están compuestos por tejidos menos diferenciados, que a menudo los tornan malignos.

En el centro de la fotomicrografía de la figura C4-1.1 se muestra un teratoma ovárico macizo que contiene tejidos completamente diferenciados. El bajo aumento revela la falta de estructuras organizadas pero no permite la identificación de los tejidos específicos presentes. Sin embargo, con mayor aumento, como se muestra en los detalles (a-f), los tejidos maduros diferenciados son evidentes. Este tumor representa un teratoma maduro del ovario, a menudo denominado quiste dermoide.

Este tumor benigno tiene un cariotipo femenino normal 46XX. Según los estudios genéticos, se cree que estos tejidos se originan a partir del desarrollo partenogénico de un ovocito. Los teratomas maduros son tumores ováricos comunes en la niñez y en el comienzo de la edad reproductiva.

El ejemplo de la figura C4-1.1 muestra que las características de los tejidos pueden identificarse con facilidad, aún en una estructura desorganizada. Nuevamente, el punto importante es la capacidad para reconocer los conjuntos de células y para determinar las características especiales que ellas exhiben.

Continúa

CUADRO 4–1 Correlación clínica: teratomas ováricos (continuación)

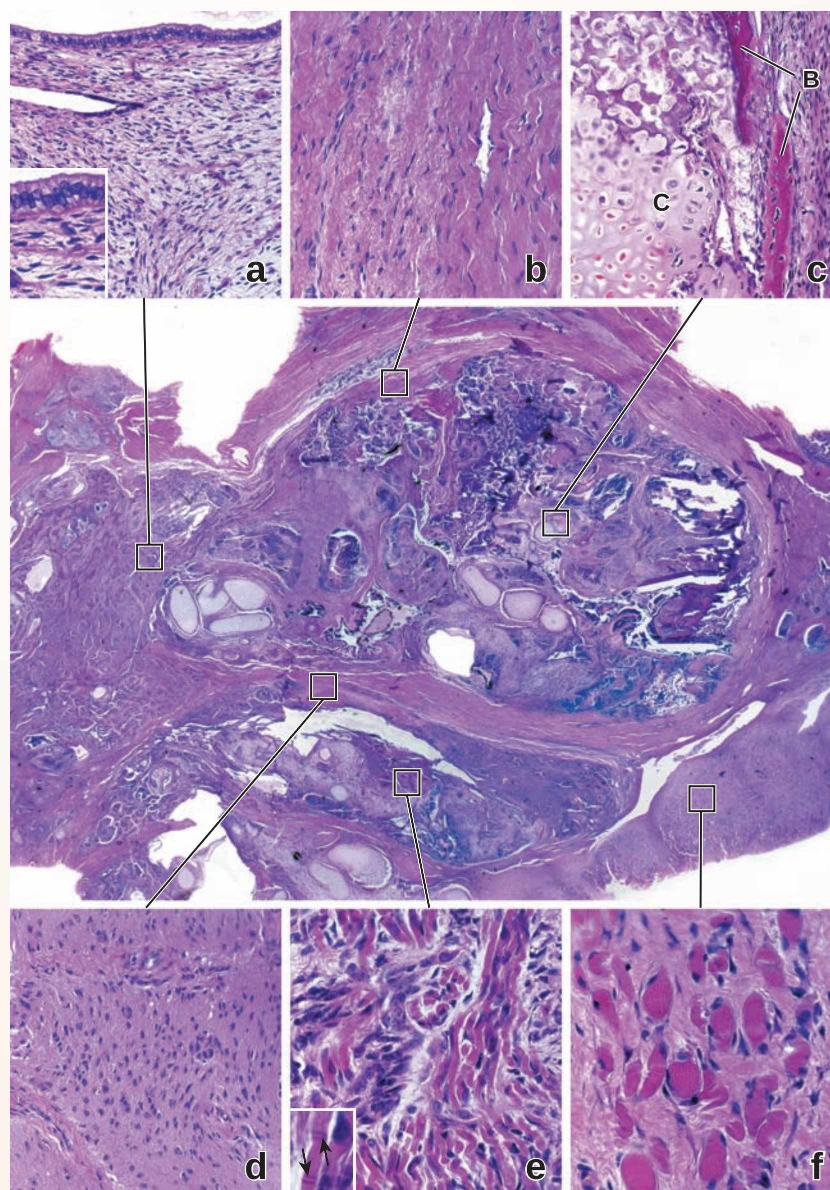


FIGURE F4-1.1 ▲ Teratoma ovárico. En el *centro* se observa un corte teñido con H-E de un teratoma ovárico, visto con poco aumento. Esta masa está compuesta por varios tejidos básicos que están bien diferenciados y son fáciles de identificar con un aumento mayor. La característica anómala es la falta de organización de los tejidos para formar órganos funcionales. Los tejidos dentro de los *recuadros* se observan con mayor aumento en las fotomicrografías. **a-f**. El mayor aumento permite la identificación de algunos de los tejidos básicos presentes dentro de este tumor. 10 X. **a.** Epitelio cilíndrico simple que reviste una cavidad de un quiste pequeño. 170 X. **Recuadro.** Un mayor aumento del epitelio y del tejido conjuntivo subyacente. 320 X. **b.** Tejido conjuntivo denso modelado que forma una estructura semejante a un tendón. 170 X. **c.** Región que contiene un cartílago hialino *(C)* y cordones óseos en formación *(B)*. 170 X. **d.** Tejido encefálico con células de la glía. 170 X. **e.** Fibras del músculo cardíaco. 220 X. **Recuadro.** Aumento mayor para mostrar los discos intercalares *(flechas)*. 320 X. **f.** Fibras musculares esqueléticas en un corte transversal. 220 X.

Puntos esenciales
Tejidos: Concepto y clasificación



GENERALIDADES DE LOS TEJIDOS

- Los **tejidos** son cúmulos o grupos de células organizadas para llevar a cabo una o más funciones específicas.
- Todos los **órganos** están formados por sólo **cuatro tipos de tejidos básicos:** epitelio (tejido epitelial), tejido conjuntivo, tejido muscular, y tejido nervioso.

TEJIDO EPITELIAL

- El **tejido epitelial** se caracteriza por la aposición estrecha de sus células y por su presencia en una superficie libre.
- El tejido epitelial cubre las superficies y reviste las cavidades corporales, y forma las glándulas.
- El epitelio se clasifica en base a sus características morfológicas: número de capas celulares y forma de las células.

TEJIDO CONJUNTIVO

- El **tejido conjuntivo** se define por su **matriz extracelular**. Subyace y sostiene (estructural y funcionalmente) a los otros tres tejidos básicos.
- El tejido conjuntivo se clasifica en **tres categorías basadas** en el contenido de su matriz extracelular y las características de las células individuales: **tejido embrionario, tejido conjuntivo propiamente dicho** (laxo y denso), y **tejido conjuntivo especializado.**
- Los ejemplos de tejidos conjuntivos especializados son hueso, cartílago y sangre.

TEJIDO MUSCULAR

- El **tejido muscular** se define según la capacidad contráctil de sus células.
- Todos los tipos de **células musculares** contienen las proteínas contráctiles actina y miosina, que se organizan en miofilamentos y se encargan de la contracción muscular.
- Las células del **músculo esquelético** y del **músculo cardíaco** presentan estriaciones cruzadas que son producidas, en gran parte, por la organización específica de los miofilamentos. Las células del **músculo liso** no exhiben estriaciones.

TEJIDO NERVIOSO

- El **tejido nervioso** recibe, transmite e integra la información desde el entorno externo e interno del cuerpo.
- Las **células nerviosas (neuronas)** están altamente especializadas para transmitir impulsos eléctricos. Una neurona típica está formada por un cuerpo o soma celular, un solo **axón** largo que transmite impulsos desde el cuerpo celular y múltiples **dendritas** que reciben impulsos y los transmiten hacia el cuerpo celular.
- Las neuronas se encuentran tanto en el sistema nervioso central (SNC), que comprende el encéfalo y la médula espinal, como en el **sistema nervioso periférico (SNP)**, que comprende los nervios y los ganglios. En el SNC, las células de sostén se denominan **células de la glía**. En el SNP, las células de sostén se denominan **células de Schwann (neurilémicas)** y **células satélite**.

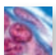
HISTOGÉNESIS DE LOS TEJIDOS

- Las tres **capas germinales** que dan origen a todos los tejidos y órganos son el **ectodermo**, el **mesodermo** y el **endodermo**. Las estructuras derivadas del ectodermo se desarrollan a partir del ectodermo de superficie o del neuroectodermo.
- El **ectodermo de superficie** da origen a la epidermis (y sus derivados), al epitelio de la córnea y del cristalino del ojo, esmalte dentario, componentes del oído interno, adenohipófisis, y la mucosa de la cavidad oral y de la región distal del canal anal.
- El **neuroectodermo** da origen al tubo neural, la cresta neural y sus derivados.
- El **mesodermo** da origen al tejido conjuntivo; tejido muscular; corazón, vasos sanguíneos y linfáticos; bazo; hígado y gónadas con los conductos genitales y sus derivados; mesotelio, que reviste las cavidades corporales; y la corteza suprarrenal.
- El **endodermo** da origen al epitelio del tubo digestivo; epitelio de las glándulas digestivas extramurales (hígado, páncreas y vesícula biliar); epitelio de la vejiga urinaria y la mayor parte de la uretra; epitelio del sistema respiratorio; glándula tiroides, paratiroides y timo; parénquima de las amígdalas; y epitelio de la cavidad timpánica y de las trompas auditivas (de Eustaquio).

This page intentionally left blank.

5

Tejido Epitelial



GENERALIDADES DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN EPITELIAL

El epitelio tapiza la superficie del cuerpo, reviste las cavidades corporales y forma glándulas.

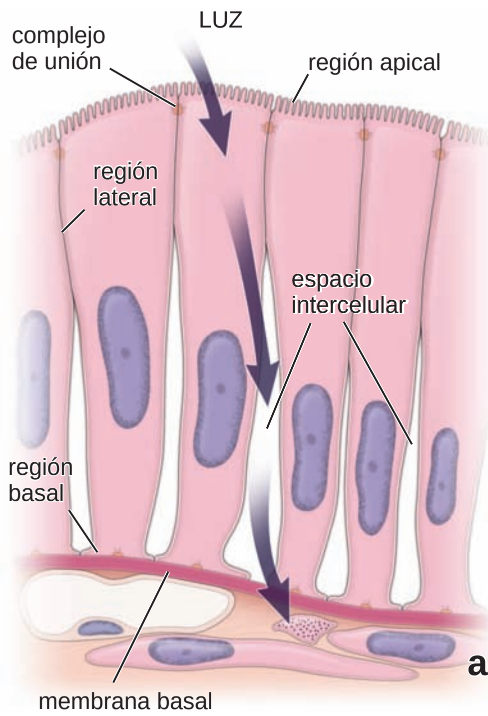
El **epitelio** es un tejido avascular que está compuesto por células que recubren las **superficies externas del cuerpo** y revisten las **cavidades internas cerradas** (incluido el sistema vascular) y los conductos corporales que comunican con el exterior (sistemas digestivo, respiratorio y genitourinario). El epitelio también forma la **porción secretora (parénquima) de las glándulas** y sus conductos excretores. Además, existen células epiteliales especializadas que funcionan como **receptores sensoriales** (olfato, gusto, oído y visión).

Las células que integran los epitelios poseen tres características principales:

- Están dispuestas muy cerca unas de otras y se adhieren entre sí mediante **uniones intercelulares** especializadas (fig. 5-1).
- Tienen polaridad funcional y morfológica. En otras palabras, las diferentes funciones se asocian con tres regiones superficiales de morfología distinta: una **superficie libre** o **región apical**, una **región lateral** y una **región basal**. Las propiedades de cada región están determinadas por lípidos específicos y proteínas integrales de la membrana.
- Su superficie basal se apoya en una **membrana basal** subyacente, la cual es rica en proteínas y polisacáridos y detectable con microscopio óptico mediante el uso de técnicas histoquímicas (v. fig. 1-2, pág. 6).

En situaciones especiales, las células epiteliales carecen de una superficie libre (tejido epitelioide).

En algunos sitios, las células se agrupan estrechamente entre sí y carecen de una superficie libre. Aunque la estrecha



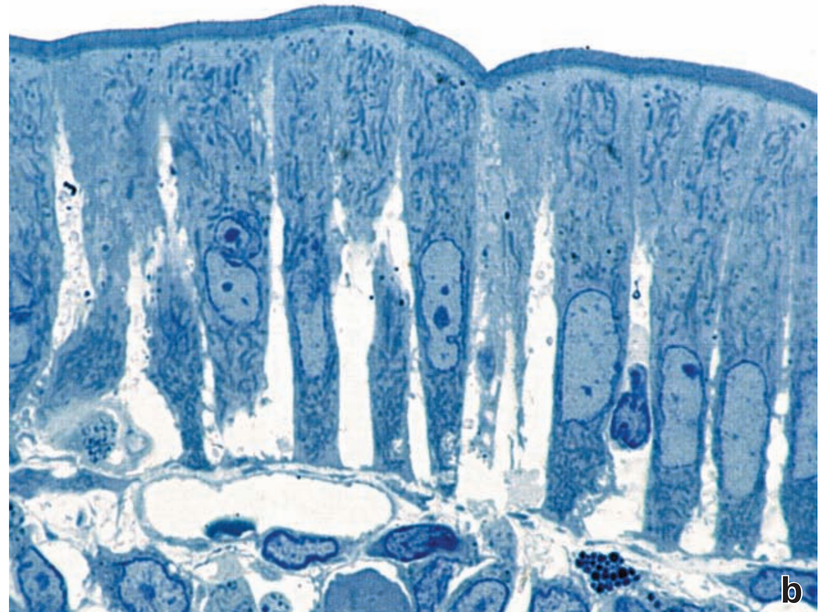


FIGURA 5-1 ▲ Diagrama de células epiteliales absorbentes del intestino delgado. a. En este diagrama se ven las tres regiones de una célula epitelial típica. El complejo de unión brinda adhesión entre las células adyacentes y separa el espacio luminal del espacio intercelular, limitando el movimiento de fluidos entre la luz y el tejido conjuntivo subyacente. La vía intracelular de fluidos durante la absorción (flechas) es desde la luz intestinal hacia el interior de la célula, y luego a través de la membrana celular lateral al espacio intercelular, y finalmente, a través de la membrana basal hacia el tejido conjuntivo. **b.** Esta fotomicrografía de un corte delgado de epitelio intestinal obtenido mediante inclusión en plástico teñido con azul de toluidina, muestra células activamente comprometidas en el transporte de fluidos. Al igual que el diagrama contiguo, los espacios intercelulares son importantes; se puede observar el ingreso de fluidos en dicho espacio antes de pasar al tejido conjuntivo subyacente. 1 250 X.

cercanía de estas células y la presencia de una membrana basal permiten clasificarlas como epitelio, la falta de una superficie libre hace más apropiada la clasificación de este conjunto celular como **tejido epitelioide**. Las células epitelioides derivan de células mesenquimales progenitoras (células no diferenciadas de origen embrionario encontradas en tejido conjuntivo). Si bien las células progenitoras de estos tejidos epitelioides pueden haber surgido de una superficie libre o las células inmaduras pueden haber tenido una superficie libre en algún momento durante el desarrollo, las células maduras carecen de una región superficial o una conexión de superficie. La organización epitelioide es típica en la mayoría de las glándulas endocrinas; como las células intersticiales de Leydig de los **testículos** (lámina 3, pág. 166), las células luteínicas del **ovario**, los islotes de Langerhans del **páncreas**, el parénquima de la g**lándula suprarrenal** y el lóbulo anterior de la **glándula hipófisis**. Las células epiteliales reticulares del **timo** también pueden ser incluídas en esta categoría. Los patrones epitelioides también están formados por acumulaciones de macrófagos de tejido conjuntivo en respuesta a ciertos tipos de lesiones e infecciones, así como por diversos tumores derivados del epitelio.

El tejido epitelial crea una barrera selectiva entre el medio externo y el tejido conjuntivo subyacente.

Los epitelios de revestimiento forman una lámina celular continua que separa el tejido conjuntivo subyacente o adyacente del medio externo, de las cavidades internas o del tejido conjuntivo líquido como la sangre y la linfa. Este revestimiento epitelial funciona como una **barrera selectiva** capaz de facilitar o inhibir el intercamio de sustancias específicas entre el medio externo (incluidas las cavidades corporales) y el compartimiento de tejido conjuntivo subyacente.



CLASIFICACIÓN DE LOS TIPOS DE EPITELIOS

La clasificación tradicional de los epitelios es descriptiva y tiene su fundamento en dos factores: la cantidad de estratos celulares y la forma de las células superficiales. La terminología, por consiguiente, refleja sólo la estructura y no la función.

Así el epitelio se describe como:

- **simple**, cuando tiene un solo estrato celular de espesor y
- **estratificado** cuando posee dos o más estratos celulares

Las células individuales que componen un epitelio pueden ser:

- **planas** o **escamosas**, cuando el ancho de las células es mayor que su altura,
- **cúbicas**, cuando el ancho, la profundidad y la altura son aproximadamente iguales y
- **cilíndricas**, cuando la altura de las células excede apreciablemente el ancho (con frecuencia se usa el término **cilíndrico bajo** cuando la altura de la célula apenas excede las otras dimensiones).

De esta forma, al describir la cantidad de estratos celulares (es decir, simple o estratificado) y el aspecto morfológico de las células superficiales, resulta sencillo clasificar las diver-

sas configuraciones del tejido epitelial. Las células en algunas glándulas exocrinas son más o menos **piramidales** y sus regiones apicales están orientadas hacia la luz. Sin embargo, se clasifican en cúbicas o cilíndricas, según su altura en relación con el ancho en la base celular.

En un **epitelio estratificado**, la forma y la altura de las células suelen variar de un estrato a otro, pero *sólo la forma de las células que integran el estrato más superficial sirve para la clasificación del epitelio*. Por ejemplo, el epitelio estratificado plano se compone de más de un estrato celular y el estrato más superficial contiene células aplanadas o escamosas.

En algunos casos, un tercer factor (**la especialización de la región apical de la superficie celular**) puede añadirse a este sistema de clasificación. Por ejemplo, algunos epitelios simples cilíndricos se clasifican en simples cilíndricos ciliados cuando la región celular apical contiene cilios. El mismo principio se aplica al epitelio estratificado plano en el cual las células más superficiales pueden estar queratinizadas o no queratinizadas. Así, la epidermis se designa como un epitelio estratificado plano cornificado debido a la existencia de células queratinizadas en la superficie.

El epitelio seudoestratificado y el epitelio de transición son clasificaciones especiales de epitelios.

Existen dos categorías especiales del epitelio: el seudoestratificado y el de transición.

- El **epitelio seudoestratificado** aparece con aspecto estratificado, aunque no todas las células alcanzan la superficie libre, todas sí se apoyan sobre la membrana basal (lámina 2, pág. 164). Por consiguiente, en realidad es un epitelio simple. La distribución del epitelio seudoestratificado en el organismo es limitada. Además, con frecuencia resulta difícil discernir si todas las célulastienen contacto con la membrana basal. Por estas razones, la identificación del epitelio seudoestratificado suele depender del conocimiento de dónde se le encuentra normalmente.
- **Epitelio de transición (urotelio)**. Este es un término aplicado al epitelio que reviste las vías urinarias inferiores y se extiende desde los cálices menores del riñón hasta el segmento proximal de la uretra. El urotelio es un **epitelio estratificado** con características morfológicas específicas que le permiten distenderse (lámina 3, pág. 166). Este epitelio se describe en el cap. 20.

Las configuraciones celulares de los distintos tipos de epitelios y sus nomenclaturas correctas se ilustran en la tabla 5-1.

El endotelio y el mesotelio son epitelios simples planos que tapizan el sistema vascular y las cavidades corporales, respectivamente.

En ciertos sitios los epitelios reciben nombres específicos:

- **Endotelio** es el epitelio que recubre los vasos sanguíneos y linfáticos.
- **Endocardio** es el epitelio que tapiza los ventrículos y aurículas del corazón.
- **Mesotelio** es el epitelio que tapiza las paredes y el contenido de las cavidades cerradas del cuerpo (o sea, de las cavidades abdominal, pericárdica y pleural; lámina 1, pág. 162).

Tanto el endotelio y el endocardio, como el mesotelio son casi siempre epitelios simples planos. Con excepción de las **vénulas poscapilares** de ciertos tejidos linfáticos, en las cuales el endotelio es cúbico. Estas vénulas se conocen como **vénulas de endotelio alto** (**HEV** = *high endotelial venules*). Otra excepción se encuentra en el bazo, en el cual las células endoteliales de los sinusoides venosos tienen forma alargada y se disponen como las duelas de un barril.

Las diversas funciones epiteliales pueden comprobarse en los diferentes órganos del cuerpo.

Un epitelio dado puede tener una o más funciones, según la actividad de los tipos celulares que contenga:

- **secreción**, como en el epitelio cilíndrico del estómago y las glándulas gástricas;
- **absorción**, como en el epitelio cilíndrico de los intestinos y los túbulos contorneados proximales del riñón;
- **transporte**, como en el transporte de materiales o células sobre la superficie de un epitelio por el movimiento ciliar (transporte de partículas de polvo en el árbol bronquial) o el transporte de materiales a través de un epitelio (pinocitosis o endocitosis) hacia o desde el tejido conjuntivo;
- **protección mecánica**, como en el epitelio estratificado plano de la piel (epidermis) y el epitelio de transición de la vejiga urinaria y
- **función receptora**, para recibir y transducir estímulos externos, como en los corpúsculos gustativos de la lengua, el epitelio olfatorio de la mucosa nasal y la retina del ojo.

Los epitelios que intervienen en la secreción o absorción son generalmente simples y, en unos pocos casos, seudoestratificados. La altura de las células con frecuencia es un reflejo del grado de actividad secretora o de absorción. Los epitelios simples planos son compatibles con un ritmo acelerado de transporte transepitelial. La estratificación del epitelio suele correlacionarse con la impermeabilidad transepitelial. Por último, en algunos epitelios seudoestratificados, las células basales son las células madre que dan origen a las células funcionales maduras del epitelio, con lo cual se mantiene el recambio celular.



POLARIDAD CELULAR

Las células epiteliales presentan una **polaridad** bien definida. Tienen una **región apical**, una región lateral y una **región basal**. Cada región posee características bioquímicas específicas. Estas características y la disposición geométrica de las células en el epitelio determinan la polaridad funcional de las tres regiones celulares.

La región libre o apical está siempre dirigida hacia la superficie exterior o luz de una cavidad o conducto cerrados. La región lateral se comunica con células adyacentes y se caracteriza por áreas especializadas de adhesión. La región basal se apoya sobre la membrana basal, y fija la célula al tejido conjuntivo subyacente.

El mecanismo molecular que establece la polaridad en las células epiteliales es necesario,en primer lugar, para crear una barrera totalmente funcional entre células adyacentes. Los complejos de unión (que se comentan más adelante en este capítulo) se forman en las regiones laterales de las células epiteliales. Estos sitios de adhesión especializados no sólo son responsables de la fijación firme entre las células sino que también permiten que el epitelio regule los movimientos pa-

TABLA 5-1 Tipos de epitelio

Clasificación	Algunas ubicaciones normales	Funciones principales
Plano Simple	Sistema vascular (endotelio) Cavidades del organismo (mesotelio) Cápsula de Bowman (riñón) Alvéolos respiratorios del pulmón	Intercambio, barrera en el sistema nervioso central Intercambio y lubricación
Cúbico Simple	Pequeños conductos de glándulas exocrinas Superficie del ovario (epitelio germinal) Túbulos renales Folículos de la tiroides	Absorción y conducción Barrera Absorción y secreción
Cilíndrico Simple	Intestino delgado y colon Revestimiento del estómago y glándulas gástricas Vesícula biliar	Absorción y secreción Secreción Absorción
Seudoestratificado	Tráquea y árbol bronquial Conducto deferente Conductos eferentes del epidídimo	Secreción y conducción Absorción y conducción
Plano estratificado	Epidermis Cavidad bucal y esófago Vagina	Barrera y protección
Cúbico estratificado	Conductos de las glándulas sudoríparas Grandes conductos de las glándulas exocrinas Unión anorrectal	Barrera y conducción
Cilíndrico estratificado	Grandes conductos de las glándulas exocrinas Unión anorrectal	Barrera y conducción
De transición (urotelio)	Cálices renales Uréteres Vejiga Uretra	Barrera, distensibilidad

CUADRO 5-1 Correlación clínica: metaplasia epitelial

La **metaplasia epitelial** es una conversión reversible de un tipo de célula epitelial madura en otro tipo de célula epitelial. La metaplasia es, en general, una respuesta adaptativa al estrés, a la inflamación crónica u a otro estímulo anómalo. Las células originales son sustituidas por células que son mejores para el nuevo ambiente y más resistentes a los efectos de ese estímulo adverso. La metaplasia se produce a consecuencia de la reprogramación de las células madre epiteliales que cambian los patrones de su expresión génica.

La metaplasia epitelial más común es **cilíndrica-plana** y ocurre en el epitelio glandular, donde las células cilíndricas son reemplazadas por epitelio estratificado plano. Por ejemplo, la **metaplasia plana** frecuentemente ocurre en el epitelio respiratorio seudoestratificado de la tráquea y bronquios en respuesta a la exposición prolongada al humo del cigarrillo. También ocurre en el canal cervical en mujeres con infecciones crónicas. En este ejemplo, el epitelio cilíndrico simple del canal cervical es reemplazado por el epitelio plano estratificado sin estrato córneo (fig. C5-1.1). Además, la metaplasia plana es notable en el urotelio (epitelio de transición) y se la asocia con infecciones parasitarias crónicas, como la esquistosomiasis.

También puede presentarse la metaplasia epitelial **plana-cilíndrica**. Por ejemplo, como resultado de reflujo gastroesofágico (esófago de Barrett), el epitelio plano estratificado sin estrato córneo del tracto inferior del esófago puede sufrir una transformación metaplásica en epitelio cilíndrico simple similar al intestinal que contiene células calciformes.

La metaplasia suele ser un fenómeno reversible y si el estímulo que la origina desaparece, los tejidos vuelven a su patrón normal de diferenciación. Si los estímulos anómalos persisten durante un lapso prolongado, las células planas metaplásicas pueden transformarse en carcinoma de células planas. Los cánceres de pulmón, de cuello y de vejiga a menudo se originan en el epitelio plano metaplásico. El epitelio cilíndrico plano puede dar origen a **adenocarcinomas glandulares**.

Cuando se diagnostica metaplasia, todos los esfuerzos deben dirigirse a la eliminación del estímulo patógeno (es decir, dejar de fumar, erradicar agentes infecciosos, etc.) y a la vigilancia del sitio metaplásico para asegurarse de que los cambios cancerígenos no comienzan a desarrollarse.

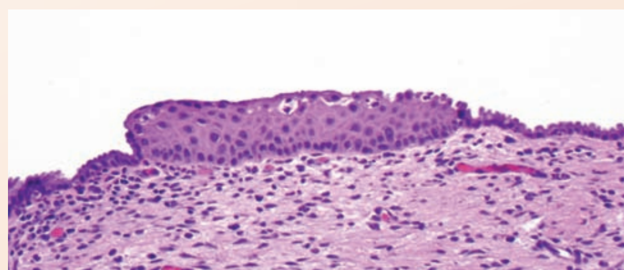


FIGURA C5-1.1 ▲ Metaplasia plana del cuello uterino. Fotomicrografía del canal cervical revestido por epitelio cilíndrico simple. Obsérvese que el centro de la imagen está ocupado por una isla que contiene epitelio estratificado plano. Este epitelio metaplásico está rodeado por ambos lados por un epitelio cilíndrico simple. Debido a que la reprogramación de células madre es el detonante de la metaplasia, las células planas metaplásicas tienen las mismas características que el epitelio estratificado plano normal. 240 X. (Cortesía de Dra. Fabiola Medeiros).

racelulares de solutos a favor de sus gradientes electro-osmóticos. Además, los complejos de unión separan la región apical de la membrana plasmática de la región basal y la región lateral y les permiten especializarse y reconocer diferentes señales moleculares.



ESPECIALIZACIONES DE LA REGIÓN APICAL

En muchas células epiteliales, la **región apical** presenta modificaciones estructurales especiales en su superficie para llevar a cabo diferentes funciones. Además, la región apical puede contener enzimas específicas (por ej., hidrolasas), conductos iónicos y proteínas transportadoras (por ej., transportadoras de glucosa). Las modificaciones estructurales de la superficie incluyen:

- **microvellosidades**, evaginaciones citoplasmáticas que contienen un núcleo de filamentos de actina,
- **estereocilios (estereovellosidades)**, microvellosidades largas que poseen también un núcleo de filamentos de actina y
- **cilios**, evaginaciones citoplasmáticas que contienen haces de microtúbulos.

Microvellosidades

Las microvellosidades son evaginaciones citoplasmáticas digitiformes en la superficie apical de la mayoría de las células epiteliales.

Como se comprueba con el microscopio electrónico (ME), las **microvellosidades** tienen un aspecto muy variable. En algunos tipos celulares, las microvellosidades son proyecciones cortas e irregulares con apariencia de bulto. En otros tipos celulares, son evaginaciones altas, uniformes y muy juntas que aumentan mucho la extensión de la superficie celular libre. En general, la cantidad y la forma de las microvellosidades de un tipo celular dado se correlacionan con su capacidad de absorción. Así, las células que principalmente transportan líquidos y absorben metabolitos poseen muchas microvellosidades altas muy juntas. Las células en las que el transporte transepitelial es menos activo tienen microvellosidades más pequeñas y de forma más irregular.

En los epitelios que transportan líquidos (p. ej., los del intestino y los túbulos renales), con el microscopio óptico es fácil ver un borde bien definido de estriaciones verticales en la superficie apical de la célula que representa la asombrosa cifra de unas 15 000 microvellosidades dispuestas en forma paralela y muy juntas. En las células absorbentes intestinales, esta

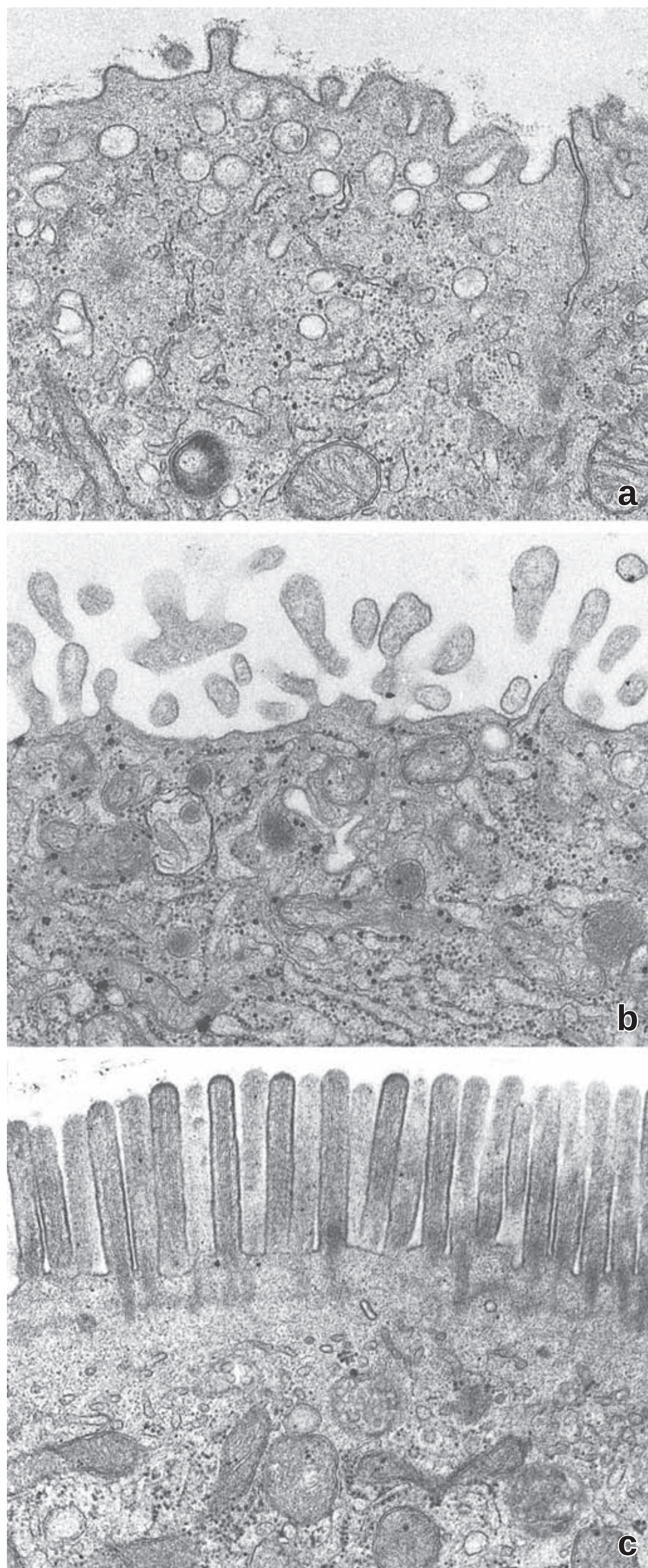


FIGURA 5-2 ▲ Micrografías electrónicas que muestran variaciones en las microvellosidades de diferentes tipos de células. **a.** Célula epitelial de la glándula uterina; proyecciones pequeñas. **b.** Sincitiotrofoblasto de placenta; microvellosidades ramificadas irregulares. **c.** Células intestinales absorbentes; numerosas microvellosidades uniformes regularmente dispuestas. Todas las imágenes en 20 000 X.

estructura superficial originalmente se denominó **chapa estriada**; en las células de los túbulos renales se llama **ribete en cepillo**. Cuando no se comprueban modificaciones aparentes de la superficie con el microscopio óptico, las microvellosidades, si las hay, suelen ser cortas y poco abundantes; por ello, pueden pasar inadvertidas en la microscopía óptica. Las variaciones de las microvellosidades en los diversos tipos de epitelios se ilustran en la figura 5-2. Las microvellosidades del epitelio intestinal (chapa estriada) son las que están mejor organizadas y su aspecto es aún más uniforme que el de las que forman el ribete en cepillo de las células renales.

La estructura interna de las microvellosidades consiste en un centro de filamentos de actina vinculados mediante enlaces cruzados por proteínas formadoras de fascículos de actina.

Las **microvellosidades** contienen un centro visible formado por unos 20 a 30 **filamentos de actina**. Sus extremos plus (+) están fijados a la **villina**, una proteína formadora de fascículos de actina de 95 kDa que está ubicada en la punta de la microvellosidad. El fascículo de microfilamentos se extiende hasta el citoplasma celular apical, donde interacciona con una red horizontal de filamentos de actina, el **velo terminal**, que se encuentra justo por debajo de la base de las microvellosidades (fig. 5-3a). Los filamentos de actina dentro de la microvellosidad tienen enlaces cruzados con intervalos de 10 nm establecidos por otras **proteínas formadoras de fascículos de actina** como la fascina (57 kDa), la **espina** (30 kDa) y la **fimbrina** (68 kDa). Estos enlaces cruzados proveen sostén y rigidez a las microvellosidades. Además, el centro de filamentos de actina está asociado con la **miosina I**, una molécula que fija estos filamentos de actina a la membrana plasmática de la microvellosidad. La adición de la villina a las células epiteliales que proliferan en los cultivos, induce la formación de microvellosidades en la superficie apical libre.

El **velo terminal** está compuesto por **filamentos de actina** estabilizados por **espectrina** (468 kDa), que también sirve para fijarlo a la membrana celular apical (fig. 5-3b). La presencia de **miosina II** y de **tropomiosina** en el velo terminal explica su capacidad contráctil; estas proteínas disminuyen el diámetro de la región apical de la célula para que las microvellosidades, cuyos centros rígidos de actina están anclados en el velo terminal, se separen y así aumente el espacio intermicrovelloso.

Las características estructurales y funcionales de las microvellosidades se encuentran resumidas en la tabla 5-2.

Estereocilios

Los estereocilios son microvellosidades inmóviles de una longitud extraordinaria.

Los **estereocilios** no están muy difundidos entre los epitelios. En realidad, están limitados al **epidídimo**, al segmento proximal del **conducto deferente** del sistema genital masculino y a las **células sensoriales (ciliadas) del oído interno**. Se comentan en esta sección porque esta modificación infrecuente de la superficie apical tradicionalmente se trata como una entidad estructural separada.

Los **estereocilios** de las vías espermáticas son evaginaciones extremadamente largas que se extienden desde la superficie apical de la célula y facilitan la absorción. Entre sus características singulares se encuentran una protrusión celular apical, desde la cual se originan, y porciones pedunculares gruesas que están interconectadas por puentes citoplasmáticos. Como la microscopía electrónica permite comprobar que su estructura interna es la de microvellosidades de una lon-

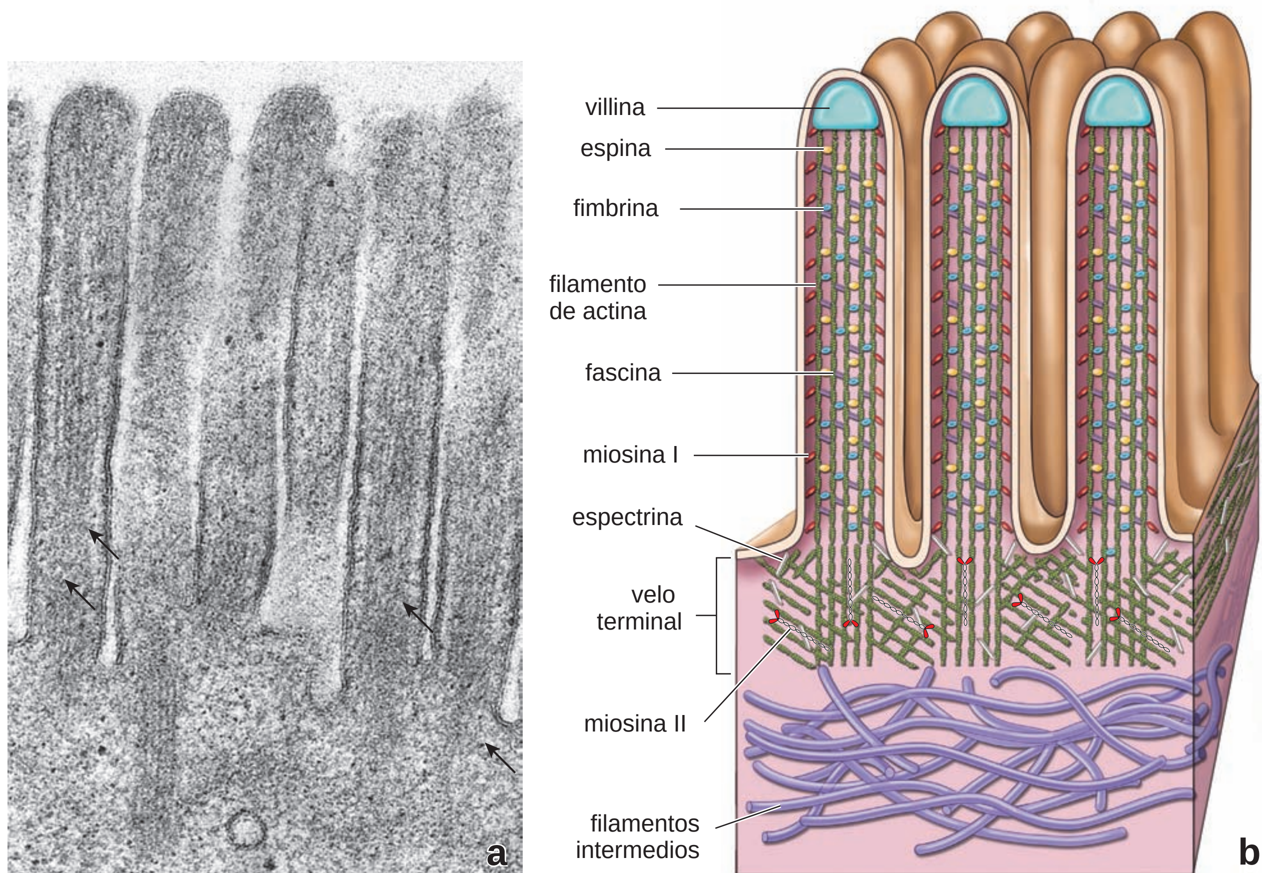


FIGURA 5-3 ▲ Estructura molecular de las microvellosidades. a. Aumento de las microvellosidades de la figura 5-2c. Obsérvese la presencia de los filamentos de actina en las microvellosidades (*flechas*), que se extienden hacia el velo terminal del citoplasma apical 80 000 X. **b.** Esquema que muestra la estructura molecular de las microvellosidades y la ubicación de proteínas específicas (fimbrina, espina y fascina) que determinan que los filamentos de actina se organicen en fascículos. Obsérvese la distribución de la miosina I dentro de las microvellosidades y de la miosina II dentro del velo terminal. Las moléculas de espectrina estabilizan los filamentos de actina dentro del velo terminal y los fijan en la membrana plasmática apical.

gitud poco común, algunos histólogos hoy usan el término **estereovellosidades** (fig. 5-4a). Vistas con el microscopio óptico, estas evaginaciones a menudo se parecen a las cerdas de una brocha dada la manera en que se reúnen en haces en punta.

Al igual que las microvellosidades, los estereocilios están sostenidos por fascículos internos de **filamentos de actina** que están vinculados por medio de **fimbrina**. Los extremos plus (+) de los filamentos de actina están orientados hacia la punta de los estereocilios, y los extremos minus (-) lo están hacia la base. Está organización del centro de actina comparte muchos principios estructurales con las microvellosidades, pero puede alcanzar una longitud de hasta 120 μm.

Los estereocilios se desarrollan a partir de microvellosidades por adición lateral de filamentos de actina al fascículo de actina así como por el alargamiento de los filamentos de actina. Pero a diferencia de lo que ocurre con las microvellosidades, una proteína fijadora de actina de 80 kDa asociada con la membrana plasmática de los estereocilios, la **ezrina**, fija los filamentos a la membrana plasmática. Los pedúnculos de los estereocilios y las protrusiones celulares apicales contienen la proteína formadora de puentes cruzados **actinina** α (fig. 5-4b). Una diferencia llamativa entre las microvellosidades y los estereocilios, además del tamaño y el contenido de ezrina, es la falta de villina en los extremos de los estereocilios.

Los estereocilios del epitelio sensorial del oído tienen algunas características singulares.

Los **estereocilios del epitelio sensorial** del oído también derivan de las microvellosidades. Tienen una sensibilidad exquisita para la vibración mecánica y sirven como **mecanorreceptores sensoriales** en lugar de funcionar como estructuras absorbentes. Son de un diámetro uniforme y están organizados en fascículos acanalados de alturas crecientes, con lo cual se forman patrones en escalera característicos (fig. 5-5a). Su estructura interna se caracteriza por la alta densidad de **filamentos de actina** vinculados por enlaces cruzados establecidos por la **espina**, lo cual es decisivo para la estructura y la función normales de los estereocilios. Los estereocilios de los epitelios sensoriales no tienen ezrina ni actinina α.
Dado que pueden lesionarse con facilidad por sobre estimulación, los estereocilios cuentan con un mecanismo molecular para renovar continuamente su estructura la cual necesita mantenerse en condiciones funcionales durante toda la vida. Mediante el uso de moléculas de actina marcadas con colorantes fluorescentes, los investigadores han descubierto que los monómeros de actina se añaden constantemente en los extremos de los estereociliosy se eliminan en las bases mientras todo el fascículo de filamentos de actina se desplaza hacia la base del esterocilio (fig. 5-5b y c). Este efecto de **cinta sin fin** de la estructura central de actina tiene una regulación muy precisa y depende de la longitud del estereocilio.

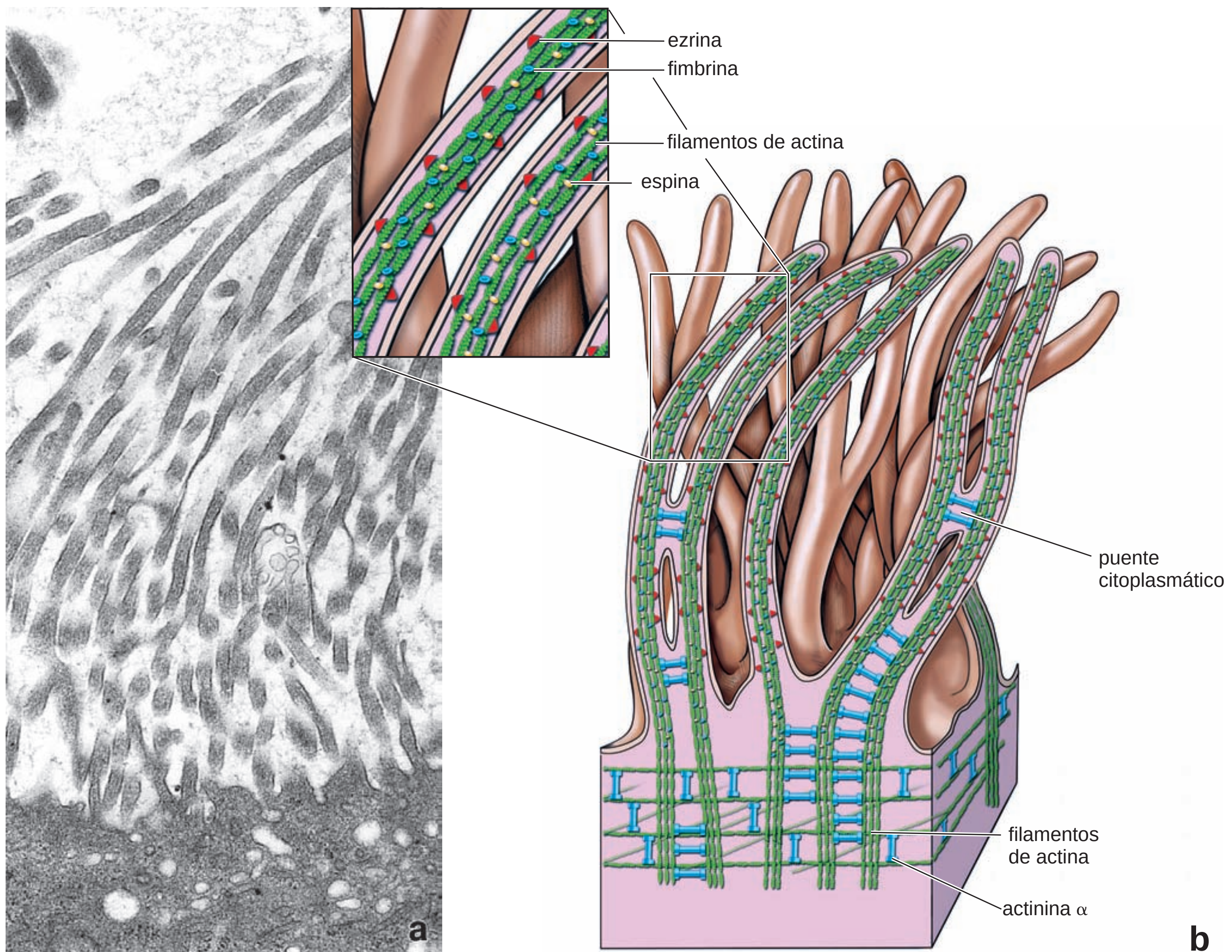


FIGURA 5-4 ▲ Estructura molecular de los estereocilios. a. Micrografía electrónica de los estereocilios del epidídimo. Las proyecciones citoplasmáticas son similares a las microvellosidades pero son extremadamente largas. 20 000 X. **b.** Esquema que muestra la estructura molecular de los estereocilios. Los mismos surgen de las protrusiones celulares apicales, tienen pedículos gruesos interconectados por puentes citoplasmáticos. Obsérvese la distribución de los filamentos de actina en el centro del estereocilio y de las proteínas asociadas a la actina, la fimbrina y la espina, en la porción alargada (***sector ampliado***); y actinina α en el velo terminal, protrusión celular apical y los puentes citoplasmáticos ocasionales entre estereocilios vecinos.

En la tabla 5-2, se resumen las características estructurales y funcionales de los estereocilios en comparación con las de las microvellosidades y los cilios.

Cilios

Los **cilios** son modificaciones superficiales comunes que se encuentran en casi todas las células del organismo. Son evaginaciones de la membrana plasmática apical que tienen el aspecto de pestañas y poseen un **axonema**, la estructura interna formada por microtúbulos. El axonema se extiende desde el **cuerpo basal**, un **centro organizador de microtúbulos (MTOC)** derivado del centríolo y ubicado en la región apical de una célula ciliada. Los cuerpos basales se asocian con varias estructuras accesorias que contribuyen a su fijación en el citoplasma celular. Los cilios, incluidos los cuerpos basales y las estructuras asociadas con los cuerpos basales, forman el **aparato ciliar** de la célula.

En general, los cilios se clasifican en móviles, primarios o nodales.

De acuerdo con sus características funcionales, los cilios se clasifican en tres categorías básicas:

- Los **cilios móviles** son los que históricamente han sido más estudiados. Aparecen en grandes cantidades en la región apical de muchas células epiteliales. Los cilios móviles y sus análogos, los **flagelos**, poseen una **organización axonémica 9 + 2 típica** con proteínas motoras asociadas con los microtúbulos, que son indispensables para la generación de las fuerzas necesarias para inducir la motilidad.
- Los **cilios primarios (monocilios)** son proyecciones solitarias que se encuentran en casi todas las células eucarióticas. El término monocilio implica que suele haber un solo cilio por célula. Los cilios primarios no tienen movilidad debido a una organización diferente de los microtúbulos en el axonema y a la falta de proteínas motoras asociadas con los microtúbulos. Funcionan como **quimiorreceptores**, **osmorreceptores** y **mecanorreceptores** y median las percepciones luminosa, odorífera y sonora en muchos órganos del cuerpo. En la actualidad, se acepta ampliamente que los cilios primarios de las células de los tejidos en desarrollo son indispensables para la morfogénesis tisular normal.
- Los **cilios nodales** se encuentran en el **disco embrionario bilaminar** durante la etapa de gastrulación. Están con-

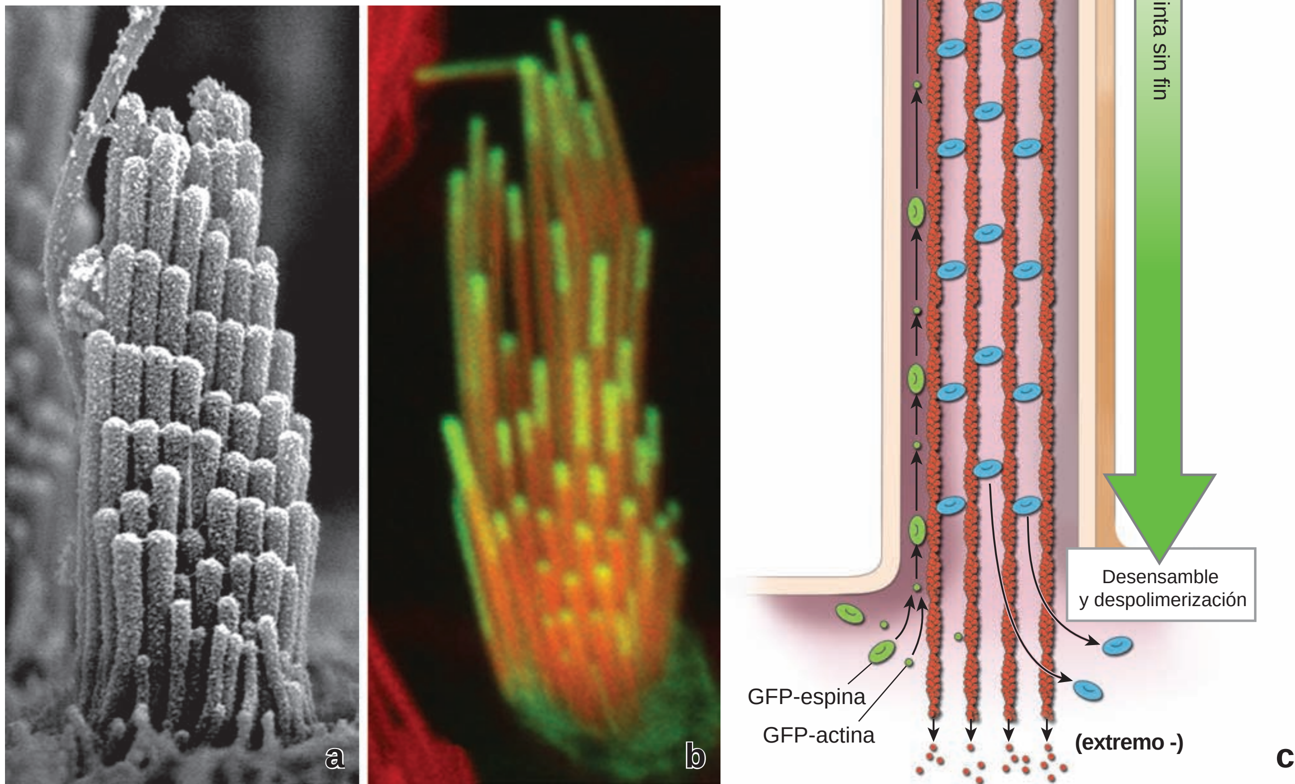


FIGURA 5-5 ▲ Recambio dinámico de una estructura interna de estereocilios. a. Esta micrografía electrónica de barrido muestra los estereocilios del epitelio sensorial del oído interno. Estos son uniformes en diámetro y organizados en haces acanalados de alturas crecientes 47 000 X. **b.** La imagen de la microscopía confocal muestra la incorporación de proteína fluorescente verde (GFP) actina β y GFP espina en el extremo de los estereocilios (*verde*). Los filamentos de actina en el centro de los estereocilios están teñidos con coloración de contraste con rodamina/faloidina (*rojo*). 35 000 X. **c.** El diagrama ilustra el mecanismo por el cual el centro de los filamentos de actina se remodela. La polimerización de la actina y los enlaces cruzados de espina en el extremo (+) de los filamentos de actina se produce en el extremo de los estereocilios. El desensamble y la despolimerización de los filamentos de actina ocurren en el extremo (-) del filamento de actina cerca de la base del estereocilio. Cuando el ritmo de ensamblado en la punta es equivalente al ritmo de desensamble en la base, las moléculas de actina sufren un retroflujo interno o efecto de cinta sin fin, manteniendo de esta manera el largo constante del estereocilio. (Reimpreso con autorización de Rzadzinska AK, Schneider ME, Davies C, Riordan GP, Kachar B. ***An actin molecular treadmill and myosins maintain stereocilia functional architecture and self-renewal***. J Cell Biol 2004; 164:887-897.)

centrados en la región que rodea al **nódulo primitivo**, de ahí su nombre de *cilios nodales*. Poseen una constitución interna axonémica semejante a la de los cilios primarios, pero son diferentes en su capacidad de realizar **movimientos rotatorios**. Desempeñan un papel importante en el desarrollo embrionario inicial.

En la tabla 5-2, se reseñan las características estructurales y funcionales de los tres tipos de cilios.

Los cilios móviles son capaces de mover líquido y partículas a lo largo de las superficies epiteliales.

Los **cilios móviles** poseen una estructura interna que les permite el movimiento. En la mayoría de los epitelios ciliados, como el de la tráquea, el de los bronquios y el de las tubas uterinas, las células pueden tener hasta varios centenares de cilios dispuestos en hileras ordenadas. En el árbol traqueo-bronquial, los cilios barren moco y partículas atrapadas hacia la orofaringe, donde se degluten con la saliva y así se eliminan del organismo. En las tubas uterinas, los cilios contribuyen a transportar óvulos y líquido hacia el útero.

Los cilios le dan un aspecto de "corte de cabello militar" a la superficie epitelial.

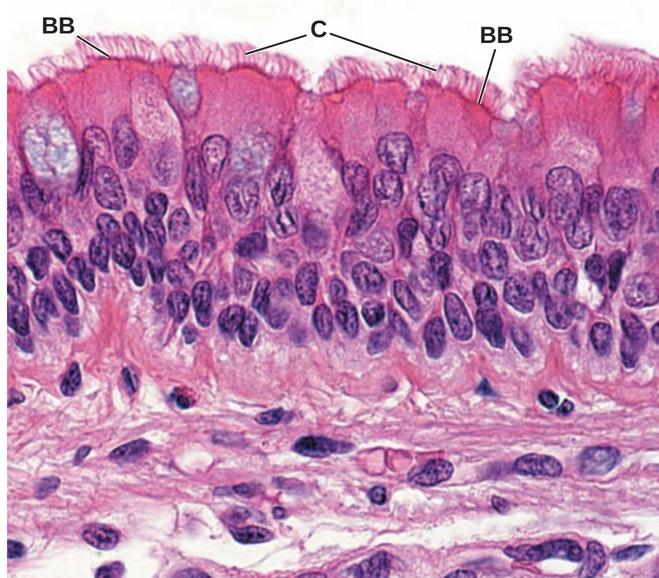


FIGURA 5-6 ▲ Epitelio seudoestratificado ciliado. Fotomicrografía de un corte de epitelio seudoestratificado ciliado de la tráquea teñido con H&E. Los cilios (C) aparecen como evaginaciones similares a un cabello que se extienden desde la superficie apical de las células. Los cuerpos basales (BB) asociados con los cilios producen la línea oscura inmediatamente inferior a las evaginaciones ciliares. 750 X.

Con el microscopio óptico, los **cilios móviles** se ven como estructuras cortas y delgadas con apariencia de cabellos, de alrededor de 0,25 μm de diámetro y de 5 μm a 10 μm de longitud, que surgen de la superficie libre de la célula (fig. 5-6). En la base de los cilios, suele verse una fina banda de tinción oscura que se extiende desde un borde celular hasta el otro. Esta banda oscura corresponde a las estructuras conocidas como **cuerpos basales**. Estas estructuras captan el colorante y aparecen como una banda continua cuando se observan con el microscopio óptico. En cambio, cuando se usa el ME, el cuerpo basal de cada cilio aparece como una estructura individual bien definida.

Los cilios móviles poseen un axonema, es decir, un centro organizado de microtúbulos, que se disponen con un patrón 9 + 2.

La microscopía electrónica de un cilio en corte longitudinal permite ver un **centro interno de microtúbulos**, denominado **axonema** (fig. 5-7a). El corte transversal muestra una configuración característica de nueve pares o dobletes de microtúbulos dispuestos en círculo alrededor de dos microtúbulos centrales (fig. 5-7b).

Los microtúbulos que componen cada doblete están construidos de manera que la pared de uno de los microtúbulos, llamado **microtúbulo B**, está en realidad incompleta; este microtúbulo comparte una parte de la pared del otro microtúbulo del doblete; el **microtúbulo A**. El microtúbulo A está formado por **13 protofilamentos de tubulina** que se disponen uno junto al otro, mientras que el microtúbulo B contiene **10 protofilamentos de tubulina**. Las moléculas de tubulina incorporadas en los microtúbulos ciliares están unidas con firmeza entre sí y sufren modificaciones postraduccionales en los procesos de acetilación y poliglutamilación. Estas modificaciones aseguran que los microtúbulos del axonema ciliar sean muy estables y resistan la despolimerización.

Cuando se observa un corte transversal con alta resolución, cada doblete exhibe un par de “brazos” que contienen **dineína ciliar**, una proteína motora asociada con los microtúbulos. Esta proteína motora utiliza la energía de la hidrólisis de la adenosinatrifosfato (ATP) para moverse a lo largo de la superficie del microtúbulo contiguo (v. fig. 5-7). Los brazos de dineína aparecen con intervalos de 24 nm en toda la longitud del microtúbulo A y se extienden para formar puentes cruzados temporales con el microtúbulo B del doblete contiguo. Un componente elástico pasivo formado por **nexina** (165 kDa) vincula de forma permanente el microtúbulo A con el microtúbulo B del doblete contiguo a intervalos de 86 nm. Los **dos microtúbulos centrales** están separados entre sí, pero se encuentran encerrados parcialmente por una **vaina proteica central** con intervalos de 14 nm a lo largo de todo el cilio (v. fig. 5-7). Se extienden **enlaces radiales** desde cada uno de los 9 dobletes hacia los dos microtúbulos centrales con intervalos de 29 nm. Las proteínas que forman los enlaces radiales y las conexiones de nexina entre los dobletes periféricos hacen posible las oscilaciones de gran amplitud que describe el cilio.

Los cuerpos basales y sus estructuras asociadas fijan los cilios con firmeza en el citoplasma celular apical.

La **organización microtubular 9 + 2** se mantiene desde la punta del cilio hasta su base, donde los dobletes periféricos se unen al **cuerpo basal**. El cuerpo basal es un centríolo modificado, el cual funciona como un MTOC que consiste en nueve **tripletes de microtúbulos** cortos organizados en un anillo. Cada uno de los dobletes del axonemaciliar (microtúbulos A y B) es continuo con dos de los microtúbulos de los tripletes del cuerpo basal. El **microtúbulo C**, tercer microtúbulo incompleto del triplete, se extiende desde la base hasta la **zona de transición** en la parte superior del cuerpo basal cerca de la transición entre el cuerpo basal y el axonema. Los **dos microtúbulos centrales** del cilio se originan en la zona de transición y se extienden hasta el extremo del axonema (v. fig. 5-7b). Por consiguiente, un corte transversal del cuerpo basal permite ver nueve tripletes microtubulares dispuestos en círculo, pero no los dos microtúbulos centrales separados que hay en el cilio.

Se han identificado varias **estructuras asociadas con los cuerpos basales**, como las láminas alares (fibras transicionales), los pedículos basales y las raíces estriadas (v.fig. 5-7 y. 5-8).

- La **lámina alar** (fibra transicional) es una expansión en forma de cuello situada entre la zona de transición del cuerpo basal y la membrana plasmática. Se origina cerca del extremo superior del microtúbulo C del cuerpo basal y se inserta en la cara citoplasmática de la membrana plasmática. La lámina alar fija el cuerpo basal a la membrana plasmática apical (v. fig. 5-7).
- El **pedículo basal** es una estructura accesoria que suele encontrarse en la región media del cuerpo basal (v. fig. 5-8). Dado que en las células epiteliales ciliadas normales todos los pedículos basales están orientados en la misma dirección (fig. 5-9), se ha planteado la hipótesis de que actúan en la coordinación del movimiento ciliar. Lo más probable es que participen en el ajuste de los cuerpos basales mediante la rotación hasta la posición adecuada. La

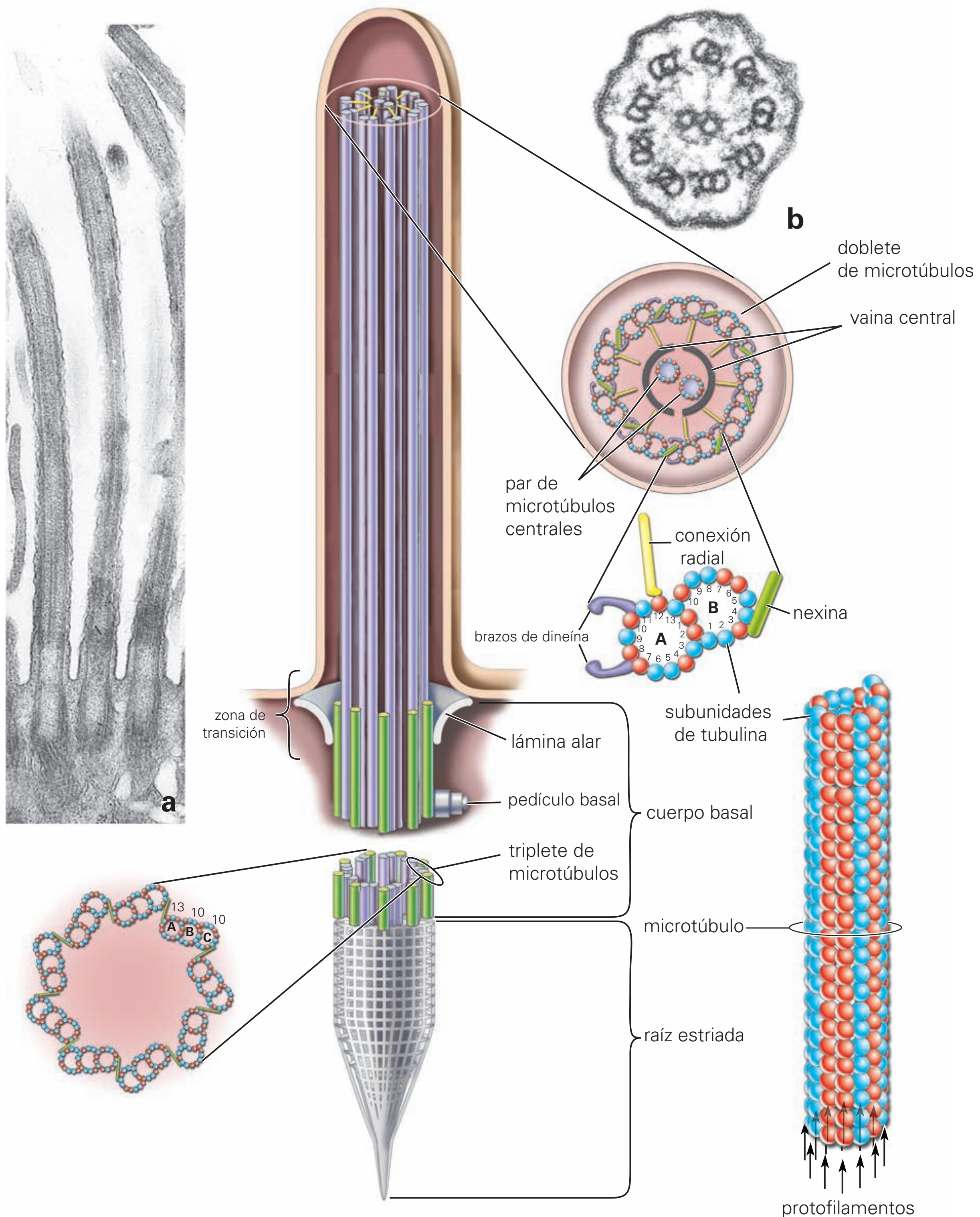


FIGURA 5-7 ▲ Estructura molecular de los cilios. Esta figura muestra la disposición tridimensional de los microtúbulos dentro del cilio y el cuerpo basal. El corte transversal del cilio (***derecha***) ilustra el par de microtúbulos centrales y los nueve dobletes de microtúbulos que lo rodean (configuración 9 + 2). Abajo del corte transversal, se observa la estructura molecular del doblete de microtúbulos. Obsérvese que el microtúbulo A del doblete está compuesto de 13 dímeros de tubulina dispuestos lado con lado (***abajo derecha***), mientras que el microtúbulo B está compuesto de 10 dímeros de tubulina y comparte los dímeros restantes con aquellos del microtúbulo A. Los brazos de dineína se extienden desde el microtúbulo A y forman puentes cruzados temporarios con el microtúbulo B del doblete adyacente. El cuerpo basal está fijado por la raíz estriada dentro del citoplasma celular. Obsérvese la presencia del pedículo basal en la parte media del cuerpo basal. El corte transversal del cuerpo basal (***abajo izquierda***) muestra la disposición de nueve tripletes de microtúbulos. Estas estructuras forman un anillo conectado por moléculas de nexina. Cada doblete de microtúbulo del cilio es una extensión de dos microtúbulos interiores A y B del triplete correspondiente. El microtúbulo C es más corto y se extiende sólo hasta la zona de transición. **a.** Micrografía electrónica de cilios de la trompa uterina en corte longitudinal. Las estructuras internas dentro de los cilios son microtúbulos. Los cuerpos basales parecen vacíos debido a la ausencia del par central de microtúbulos en esta porción del cilio. 20 000 X. **b.** Micrografía electrónica de un corte transversal del cilio que muestra las estructuras correspondientes al dibujo inferior. 180 000 X.

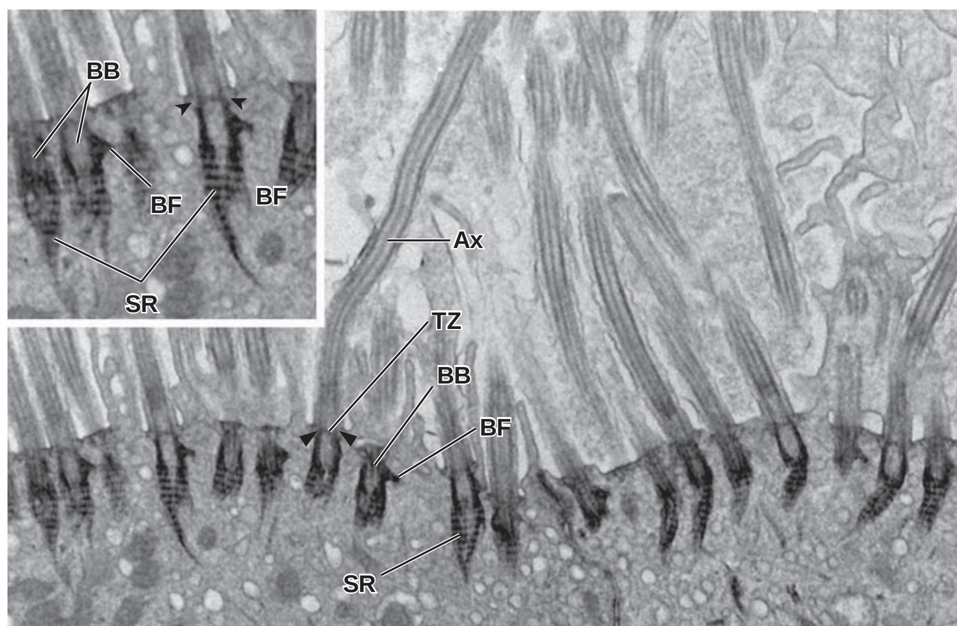


FIGURA 5-8 ▲ Superficie ciliada de la mucosa respiratoria. La micrografía muestra un corte longitudinal de los cilios del epitelio respiratorio de la cavidad nasal. En esta ampliación, la mayoría de los cuerpos basales (*BB*) parecen vacíos porque carecen del par central de microtúbulos. Los detalles estructurales del cuerpo basal y de las estructuras asociadas con él son bien visibles en esta sección así como en la ampliación mayor. Obsérvese que casi todos los cuerpos basales de esta sección poseen raíces estriadas (*SR*). Estas fijan los cuerpos basales en la profundidad del citoplasma celular apical. Cada cuerpo basal tiene un pedículo basal asimétrico único (*BF*) que se proyecta lateralmente; varios están bien visibles en este corte. La región de transición (*TZ*) se extiende desde el extremo superior del cuerpo basal hasta el axonema (*Ax*), el cual está formado por una configuración de 9 + 2 microtúbulos. En la mayoría de estos cortes se observa un par central de microtúbulos. Además, una lámina alar (puntas de flecha) provee una extensión en forma de ala entre la zona de transición y la membrana plasmática. Los dos primeros cuerpos basales de la derecha tienen láminas alares bien conservadas. 15 000 X. Recuadro superior izquierdo 25 000 X. (Cortesía del Dr. Jeffrey L. Salisbury.)

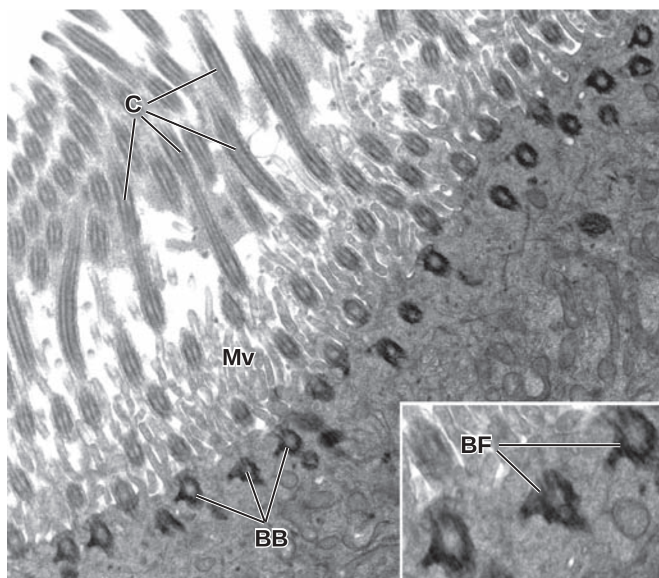


FIGURA 5-9 ▲ Cuerpos basales y cilios. Esta micrografía electrónica de diagnóstico obtenida de una biopsia de la mucosa nasal de un niño sometido a evaluación por discinesia ciliar primaria muestra cuerpos basales *(BB)* y cilios (*C*) de apariencia normal. Es un corte oblicuo a través de la parte apical de las células ciliadas. Los cuerpos basales vistos en corte transversal parecen estructuras más densas que las de corte oblicuo o longitudinal de los cilios superiores. Varios perfiles de microvellosidades (*Mv*) son visibles en la superficie celular apical. 11 000 X. **Recuadro inferior derecho.** Tres cuerpos basales cortados a nivel de los pedículos basales *(BF)*. Nótese que todos los pedículos basales están orientados en la misma dirección. Es muy probable que roten el cuerpo basal a un ángulo deseado en un esfuerzo por coordinar el movimiento ciliar. 24 000 X. (Cortesía de Patrice C. Abell Aleff.)

identificación de moléculas de miosina en asociación con los pedículos basales sustenta esta hipótesis.

- La **raíz estriada** se compone de protofilamentos alineados en sentido longitudinal que contienen **rootletina** (una proteína de 220 kDa). La raíz estriada se proyecta profundamente en el citoplasma y fija con firmeza el cuerpo basal en el citoplasma celular apical (v. fig. 5-8).

El movimiento ciliar tiene su origen en el deslizamiento de los dobletes de microtúbulos, el cual es generado por la actividad de la ATPasa de los brazos de dineína.

La **actividad ciliar** tiene su fundamento en el movimiento de los microtúbulos de un doblete y su interrelación. El movimiento ciliar es iniciado por los brazos de dineína (v.fig. 5-7b). La **dineína ciliar,** ubicada en los brazos del microtúbulo A, forma puentes cruzados temporales con el microtúbulo B del doblete contiguo. La hidrólisis del ATP produce un **movimiento de deslizamiento** del puente a lo largo del microtúbulo B. Las moléculas de dineína producen una fuerza de cizallamiento continua durante este deslizamiento dirigido hacia la punta del cilio. Como consecuencia de esta fase dependiente de ATP, un cilio que permanece rígido describe un movimiento anterógrado rápido llamado **golpe efectivo**. Al mismo tiempo, las conexiones elásticas pasivas dadas por la proteína nexina y los enlaces radiales acumulan la energía necesaria para que el cilio retorne a su posición erecta. Entonces, los cilios se tornan flexibles y se inclinan lateralmente en el movimiento lento de retorno, denominado **golpe de recuperación**.

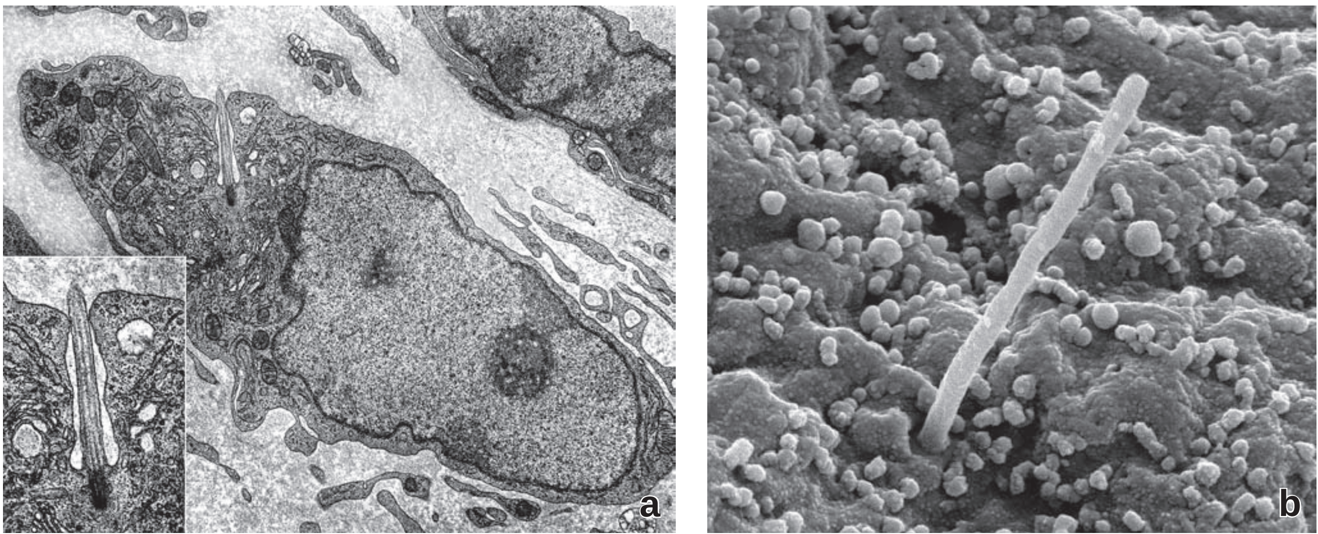


FIGURA 5-10 ▲ Cilios primarios en el tejido conjuntivo y el túbulo renal. a. La micrografía electrónica muestra un fibroblasto rodeado por la matriz extracelular del tejido conjuntivo uterino que contiene un cilio primario. El cilio primario se caracteriza por un patrón de distribución microtubular (9 + 0), 45 000 X. En el recuadro izquierdo, se observa una ampliación mayor del cilio. Obsérvese el cuerpo basal y los dobletes de microtúbulos que emergen del cuerpo basal. 90 000 X. **b.** Esta micrografía electrónica de barrido muestra un cilio primario solo que se proyecta en la luz de un túbulo colector del riñón. Los cilios primarios sobresalen en la superficie libre de las células de los túbulos colectores y funcionan como mecanorreceptores que se activan mediante el flujo de líquido a lo largo de los túbulos. La flexibilidad pasiva de los cilios abre conductos del calcio e inicia cascadas de señalización por el ingreso del calcio en el citoplasma celular. 65 000 X. (Cortesía de la Dra. Tetyana V. Masyuk.)

Sin embargo, si todos los brazos de dineína a todo lo largo de los microtúbulos A en los nueve dobletes intentaran formar puentes cruzados temporales al mismo tiempo, no se produciría el golpe efectivo del cilio. En consecuencia, se necesita la regulación de la fuerza de cizallamiento activa. Los datos actuales indican que el par de microtúbulos centrales en los cilios con patrón 9 + 2 rota con respecto a los nueve dobletes periféricos. Esta rotación sería impulsada por otra proteína motora, la cinesina, que está asociada con el par de microtúbulos centrales. El par microtubular central puede actuar como un "distribuidor" que regula la secuencia de interacciones de los brazos de dineína de manera progresiva para producir el golpe efectivo.

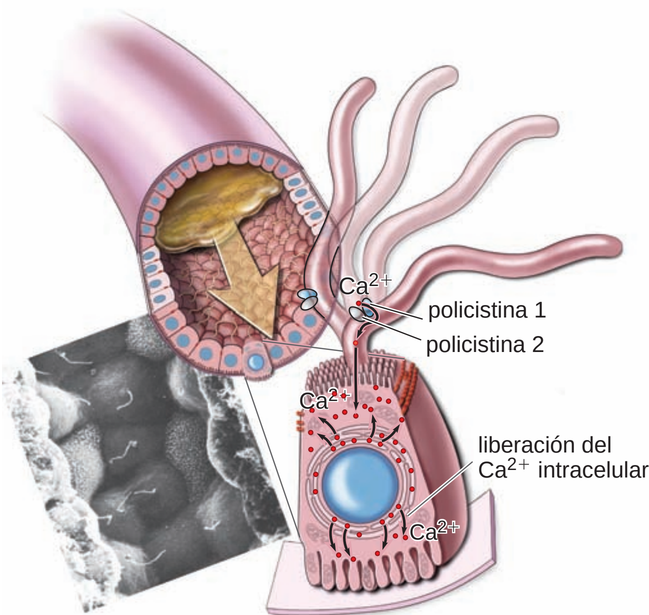


FIGURA 5-11 ▲ El cilio primario del túbulo renal es un sensor primario del flujo de líquido. Los cilios primarios en el riñón funcionan como sensores del flujo de líquidos por los túbulos. La deflexión del cilio primario abre los conductos del calcio del mecanorreceptor que están formados por proteínas asociadas a la enfermedad poliquística renal (policistina 1 y policistina 2). Luego, esto da inicio al ingreso de calcio en la célula liberando calcio intracelular adicional desde el retículo endoplásmico. El recuadro de la micrografía electrónica de barrido muestra cilios primarios que se proyectan en la luz del túbulo colector. 27 000 X. (Cortesía del Dr. C. Craig Tisher.)

Los cilios baten de forma sincrónica.

Los **cilios móviles** con un patrón 9 + 2 realizan un movimiento ondulante sincrónico y preciso. Los cilios de hileras sucesivas comienzan a batir de manera que cada hilera está apenas más avanzada en su ciclo que la hilera siguiente, y así se crea una onda que barre a través de todo el epitelio. Como se comentó antes, lo más probable es que los pedículos basales de los cuerpos basales tengan a su cargo la sincronización del **movimiento ciliar**. Durante el proceso de la formación ciliar, todos los pedículos basales se orientan en la misma dirección del golpe efectivo mediante la rotación de los cuerpos basales. Esta orientación permite que los cilios adquieran un **ritmo metacrónico** que es capaz de desplazar moco sobre las superficies epiteliales o de facilitar el flujo de líquidos y de otras sustancias a través de órganos tubulares y conductos.

Los cilios primarios son inmóviles y tienen un patrón de microtúbulos 9 + 0.

En contraste con los cilios móviles de patrón de microtúbulos 9 + 2, hay otro tipo de cilios que poseen una **organización microtubular 9 + 0**. Los cilios con este patrón tienen las características siguientes:

- son inmóviles y se curvan dócilmente con el flujo del líquido que los baña,
- carecen de las proteínas motoras asociadas con los microtúbulos necesarias para generar la fuerza motriz,
- falta el par central de microtúbulos,

- el axonema se origina en un cuerpo basal que se parece a un centríolo maduro de posición ortogonal con respecto a su análogo inmaduro y
- la formación del cilio primario está sincronizada con la progresión del ciclo celular y con los fenómenos de la duplicación centrosómica.

Estos cilios se encuentran en una gran variedad de células y reciben el nombre de **cilios primarios** o **monocilios** porque cada célula comúnmente posee sólo uno de estos cilios (fig. 5-10). También aparecen en algunas células epiteliales (por ej., en las células epiteliales de la red testicular del sistema genital masculino, células epiteliales que tapizan las vías biliares, células epiteliales de los túbulos renales, células ependimarias que tapizan las cavidades llenas de líquido del sistema nervioso central, el pedículo de conexión de las células fotorreceptoras de la retina y las células ciliadas vestibulares del oído interno).Al principio, los cilios primarios fueron clasificados como vestigios no funcionales producto de un desarrollo anómalo de cilios móviles con patrón 9 + 2. Los estudios experimentales de la última década elevaron la categoría de los cilios primarios al nivel de dispositivos de señalización celular importantes que funcionan de manera comparable al de una antena en un receptor GPS o sistema de posicionamiento global. De modo semejante a una antena que capta información de satélites y le permite al receptor GPS calcular la posición exacta del usuario, los cilios primarios reciben estímulos químicos, osmóticos, lumínicos y mecánicos del medio extracelular. En respuesta a estos estímulos, los cilios primarios generan señales que se transmiten al interior de la célula para modificar procesos celulares en respuesta a cambios en el medio externo. En muchas células de mamífero, la señalización a través de los cilios primarios parece que es indispensable para la división celular controlada y la subsiguiente expresión de los genes.

Los cilios primarios con un patrón de microtúbulos 9 + 0 funcionan como receptores de señales que perciben el flujo de líquido en los órganos en desarrollo.

Los cilios primarios cumplen la función de detectar el flujo de líquido en los órganos secretores como los riñones, el hígado o el páncreas. Se extienden desde la superficie de las células

CUADRO 5-2 Correlación clínica: discinesia ciliar primaria (síndrome de los cilios inmóviles)

Los cilios están presentes en la mayoría de los órganos y tienen una función muy importante en el organismo humano. Existen cada vez más indicios de que la disfunción ciliar está presente en muchas enfermedades.

Muchas enfermedades hereditarias agrupadas bajo la denominación general de **discinesia ciliar primaria (DCP)**, también conocida como **síndrome de los cilios inmóviles**, afectan la función de los cilios. La DCP constituye un grupo de enfermedades hereditarias autosomáticas recesivas que afectan a 1 de cada 20 000 neonatos.

Las características clínicas de la DCP reflejan la distribución de los cilios móviles. Por ejemplo, el transporte mucociliar que ocurre en el epitelio respiratorio es uno de los mecanismos importantes que protegen al organismo de bacterias y otros agentes patógenos. Los cilios móviles que cubren el epitelio de las vías respiratorias son responsables de despejar las vías aéreas. En el **síndrome de Kartagener** ocurre una falla en el sistema de transporte mucociliar, como consecuencia de anomalía estructural que se produce por la falta de brazos de dineína (fig. C5-2.1). Además, el examen con ME de los cuerpos basales de individuos con síndrome de Kartagener a menudo revela pedículos basales desorientados que apuntan en distintas direcciones. El **síndrome de Young**, caracterizado por una malformación de enlaces radiales y de los brazos de dineína, también afecta la función ciliar en las vías respiratorias. Los síntomas más sobresalientes de la DCP son insuficiencia respiratoria crónica (que incluye bronquitis y sinusitis), otitis media (inflamación de la cavidad del oído medio), tos persistente y asma. Los trastornos respiratorios están causados por la carencia o severa disminución de la movilidad ciliar, lo que produce ausencia o reducción del transporte mucociliar en el árbol tráqueobronquial.

El flagelo del espermatozoide, los cilios de los conductos eferentes en los testículos y los cilios del sistema genital femenino, comparten el mismo patrón de organización (9 + 2) con los cilios de las vías respiratorias. Por lo tanto, los varones con DCP son estériles debido a los flagelos inmóviles. En contraste, algunas mujeres que padecen el síndrome pueden ser fértiles, aunque aumenta la incidencia de embarazos ectópicos. En estas mujeres, el movimiento ciliar puede ser suficiente, aunque con cierto daño, para permitir el transporte del óvulo por las tubas uterinas.

Algunos individuos con DCP también pueden desarrollar síntomas de **hidrocefalia interna** (acumulación de líquido en el cerebro) o dilatación transitoria de los ventrículos cerebrales. Las células ependimarias que cubren el espacio donde circula el líquido cerebroespinal poseen cilios móviles con un patrón microtubular 9 + 2. Estos cilios pueden ser importantes para la circulación del líquido cerebroespinal por los estrechos espacios existentes entre los ventrículos cerebrales.

Cerca del 50 % de los pacientes con diagnóstico de DCP tiene situs inversus (afección dada cuando las vísceras han sufrido una transposición a través del plano sagital), lo que origina una relación entre la asimetría izquierda-derecha y los cilios nodales.

Se puede establecer el diagnóstico certero de DCP en pacientes con síndromes clínicos compatibles con la enfermedad mediante la ME (v. fig. C5-2.1).

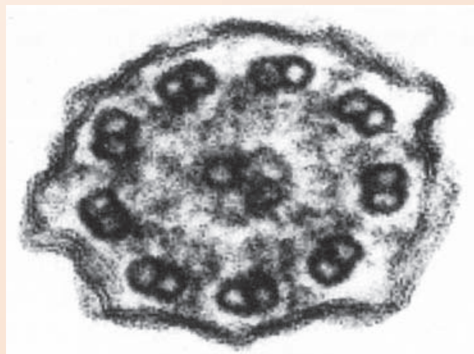


FIGURA C5-2.1 ▲ Fotomicrografía electrónica del cilio en un paciente con discinesia ciliar primaria (DCP). Obsérvese la ausencia de brazos de dineína en los dobletes de microtúbulos. 180 000 X. (Cortesía de Patrice Abell-Aleff.)

TABLA 5-2 Resumen de las modificaciones de la región apical en las células epiteliales

		Estructura general	Corte transversal	Trayectoria del movimiento	Ubicación y función
	Microvellosidades	Longitud promedio 1-3 μm, haz de filamentos de actina fijados en el velo terminal	Centro de filamentos de actina vinculados por proteínas que constituyen fascículos; diámetro de 50 nm a 100 nm	Movimiento pasivo debido a la contracción del velo terminal	• Presentes en muchas células epiteliales • Aumentan la superficie de absorción de la célula • Visibles con MO en forma de chapa estriada (células absorbentes del intestino) o borde de cepillo (células de los túbulos renales)
	Estereocilios	epidídimo / oído interno Considerablemente más largos; hasta 120 μm, haz de filamentos de actina fijados en el velo terminal; capaces de regeneración (oído interno)	Centro de filamentos de actina vinculados por proteínas que constituyen fascículos; diámetro de 100 nm a 150 nm	Movimiento pasivo debido al flujo de líquido (sistema genital) o la vibración de la endolinfa (oído interno)	• Distribución limitada • En el sistema genital masculino (epidídimo, segmento proximal del conducto deferente), tienen función de absorción • En las células ciliadas sensitivas del oído interno, funcionan como mecanorreceptores
Cilios	Motiles	De 5 μm a 10 μm de longitud (los flagelos en los espermatozoides son mucho más largos, 50 μm a 100 μm), poseen axonema, cuerpos basales con sus estructuras asociadas; sistema de transporte intraflagelar específico para el desarrollo y la función normal de los cilios.	Centro de microtúbulos organizados en un patrón de 9 + 2 con proteínas motoras asociadas; diámetro aproximado de 250 nm	Movimiento activo; movimiento rápido anterógrado con golpe lento de recuperación (trayectoria semicónica)	• Muy comúnmente encontrados en epitelios que funcionan transportando secreciones, proteínas, cuerpos extraños, o células sobre su superficie (tubas uterinas, tráquea y árbol bronquial, epéndimo y epitelio olfatorio) • Están en los espermatozoides en forma de flagelos; el flagelo proporciona el movimiento anterógrado al espermatozoide
Cilios	Primarios	Longitud promedio 1 μm a 3 μm; posee axonema, cuerpos basales; tiene membrana plasmática especializada con conductos de ingreso de calcio y sistema de transporte intraflagelar.	Centro de microtúbulos organizados en un patrón de 9 + 0; diámetro aproximado de 250 nm	No active movement; passively bend due to flow of fluid	• Encontrados en casi todas las células del organismo • Bien documentados en túbulos renales, epitelio de los conductos biliares, glándula tiroides, timo, neuronas, células de Schwann, condrocitos, fibroblastos, corteza suprarrenal y células pituitarias • Funcionan como una antena sensitiva • Generan y transmiten señales desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula
Cilios	Nodales	Longitud aproximada de 5 μm a 6 μm; tienen estructura similar a los cilios primarios con la excepción del movimiento activo	Centro de microtúbulos organizados en un patrón de 9 + 0 con proteínas motoras asociadas; diámetro aproximado de 250 nm	Sin movimiento activo; inclinación pasiva debido al flujo del líquido	• Se encuentran en el embrión durante la gastrulación en el disco bilaminar cerca de la región del nódulo primitivo • Esenciales en el desarrollo de la asimetría izquierda-derecha de los órganos internos

MO, microscopio óptico.

epiteliales que tapizan los conductos excretores hacia la luz extracelular (fig. 5-11). Por ejemplo, los cilios primarios hallados en el glomérulo y en las células de los túbulos renales funcionan como **mecanorreceptores**; el flujo de líquido a través del corpúsculo y los túbulos renales produce su inclinación, lo cual inicia la entrada de calcio en la célula (fig. 5-11). En los seres humanos, las mutaciones en dos genes, ADPKD1 y ADPKD2, parecen afectar el desarrollo de estos cilios primarios y son la causa de la enfermedad poliquística del riñón o poliquistosis renal (PKD). Las proteínas codificadas por estos genes, policistina 1 y policistina 2, respectivamente, son indispensables para la formación de los conductos de calcio asociados con los cilios primarios (v.fig. 5-10b). Este trastorno autosómico recesivo se caracteriza por múltiples quistes expansivos en ambos riñones que, por último, destruyen la corteza renal produciendo insuficiencia renal. Sin embargo, los pacientes con PKD sufren otras patologías no asociadas con el riñón, pero que ahora se atribuyen a anomalías ciliares. Estas patologías incluyen quistes en el páncreas y en el hígado, que se acompañan de un agrandamiento y dilatación del árbol biliar. Otras alteraciones son la retinitis pigmentaria (anomalías de las células fotorreceptoras de la retina que causan ceguera progresiva), la hipoacusia neurosensitiva, la diabetes y los trastornos del aprendizaje. El conocimiento de la distribución de los cilios primarios en el organismo contribuiría a explicar el papel decisivo de estas evaginaciones celulares, antes relegadas, en la función normal de muchos órganos internos vitales.

Durante el desarrollo embrionario inicial, los cilios nodales con un patrón de microtúbulos 9 + 0 establecen la simetría izquierda-derecha de los órganos internos.

Estudios recientes indican que los **cilios primarios** específicos hallados en los embriones, a pesar de su patrón de constitución 9 + 0, son móviles y cumplen una función importante en el desarrollo embrionario inicial mediante la generación de la **asimetría izquierda-derecha de los órganos internos**. Durante la gastrulación, se ha observado una rotación de estos cilios en el sentido de las agujas del reloj en la superficie ventral del disco embrionario bilaminar en la región cercana al nódulo primitivo, de ahí el nombre de cilios nodales. Estos cilios contienen proteínas motoras (dineínas o cinesinas) y son capaces de realizar movimientos de rotación en sentido inverso al de las agujas del reloj, tal como se describió antes. Lo más probable es que la falta de los pares centrales de microtúbulos sea la causa de este movimiento cuya trayectoria se parece a la de un cono completo en contraposición con una trayectoria de semicono que es verificable en los cilios móviles con patrón 9 + 2 (v. tabla 5-2).

El movimiento de los cilios nodales en la región conocida como **nodo** o **nódulo primitivo** genera un flujo hacia la izquierda o “flujo nodal”. Este flujo es detectado por receptores sensitivos en el lado izquierdo del cuerpo, los cuales inician entonces mecanismos de señalización que son diferentes de los del lado derecho del embrión. Cuando los cilios nodales son inmóviles o faltan, el flujo nodal no ocurre, lo que conduce a una ubicación aleatoria de los órganos internos del cuerpo. Por ende, la **discinesia ciliar primaria** (síndrome de los cilios inmóviles) con frecuencia genera un **situs inversus,** un trastorno en el cual el corazón y las vísceras abdominales adoptan una posición invertida con respecto a la normal.

La primera etapa de la ciliogénesis comprende la generación de centríolos.

La primera etapa de la **formación del aparato ciliar (ciliogénesis)** en células en diferenciación comprende una generación de centríolos múltiples. Este proceso ocurre mediante la **vía centriolar** (por duplicación de pares de centríolos existentes, v. pág. 79 del cap. 2) o más comúnmente mediante la **vía acentriolar** en la cual los centríolos se forman *de novo* sin participación de centríolos existentes. Ambas vías dan origen a **procentríolos** múltiples, los precursores inmediatos de los centríolos. Los procentríolos maduran (se alargan) para **formar centríolos**, uno para cada cilio, y migran hacia la superficie apical de la célula. Después de alinearse perpendicularmente y de fijarse a la membrana celular apical por medio de láminas alares (fibras transicionales), los centríolos adoptan la función de cuerpos basales. La siguiente etapa de la formación del aparato ciliar comprende la formación de las restantes estructuras asociadas a los **cuerpos basales** que incluyen los pedículos basales y las raíces estriadas. De cada uno de los nueve tripletes que componen el cuerpo basal, se eleva un doblete de microtúbulos por polimerización de moléculas de tubulina α y β. Una proyección creciente de membrana celular apical se hace visible, la cual contiene los nueve dobletes del cilio maduro. Durante la **etapa de elongación** de los cilios móviles, comienza el armado de los dos microtúbulos centrales individuales en la zona de transición a partir de los anillos de tubulina γ. La polimerización subsiguiente de las moléculas de tubulina ocurre dentro del anillo de dobletes de microtúbulos, con lo que aparece la organización 9 + 2 característica. A continuación, el axonema crece hacia arriba desde el cuerpo basal y empuja la membrana celular hacia afuera para formar el **cilio maduro**.

La ciliogénesis depende del mecanismo de transporte intraflagelar bidireccional, el cual provee moléculas precursoras al cilio en crecimiento.

Durante el crecimiento y la elongación del cilio, las moléculas precursoras se envían desde el cuerpo celular hasta el extremo más distal del axonema en crecimiento por medio del **transporte intraflagelar (TIF)**. Dado que los cilios carecen de maquinaria molecular para la síntesis de proteínas, el TIF es el único mecanismo de entrega de las proteínas necesarias para el armado de los cilios y su crecimiento. En algún sentido, el TIF puede compararse con el ascensor utilizado en una obra en construcción para subir y bajar los materiales y herramientas necesarios para la construcción del edificio. A medida que el edificio crece en altura, el alcance del ascensor aumenta también. De manera similar, el TIF utiliza **plataformas con aspecto de balsa** ensambladas a partir de 17 diferentes proteínas de transporte **intraflagelar** que se mueven hacia arriba y abajo del axonema en crecimiento entre los dobletes de microtúbulos exteriores y la membrana plasmática del cilio en elongación (fig. 5-12). Las moléculas que deben transportarse (que incluye moléculas de dineína citoplasmática inactiva) se cargan sobre la plataforma TIF mientras que ésta se acopla cerca de la base del cilio. Con el uso de **cinesina II** como proteína motora, la plataforma completamente cargada se mueve hacia arriba hasta el extremo del cilio (transporte anterógrado). Los “materiales para la construcción” son descargados en el extremo del cilio (sitio del ensamble del axonema).

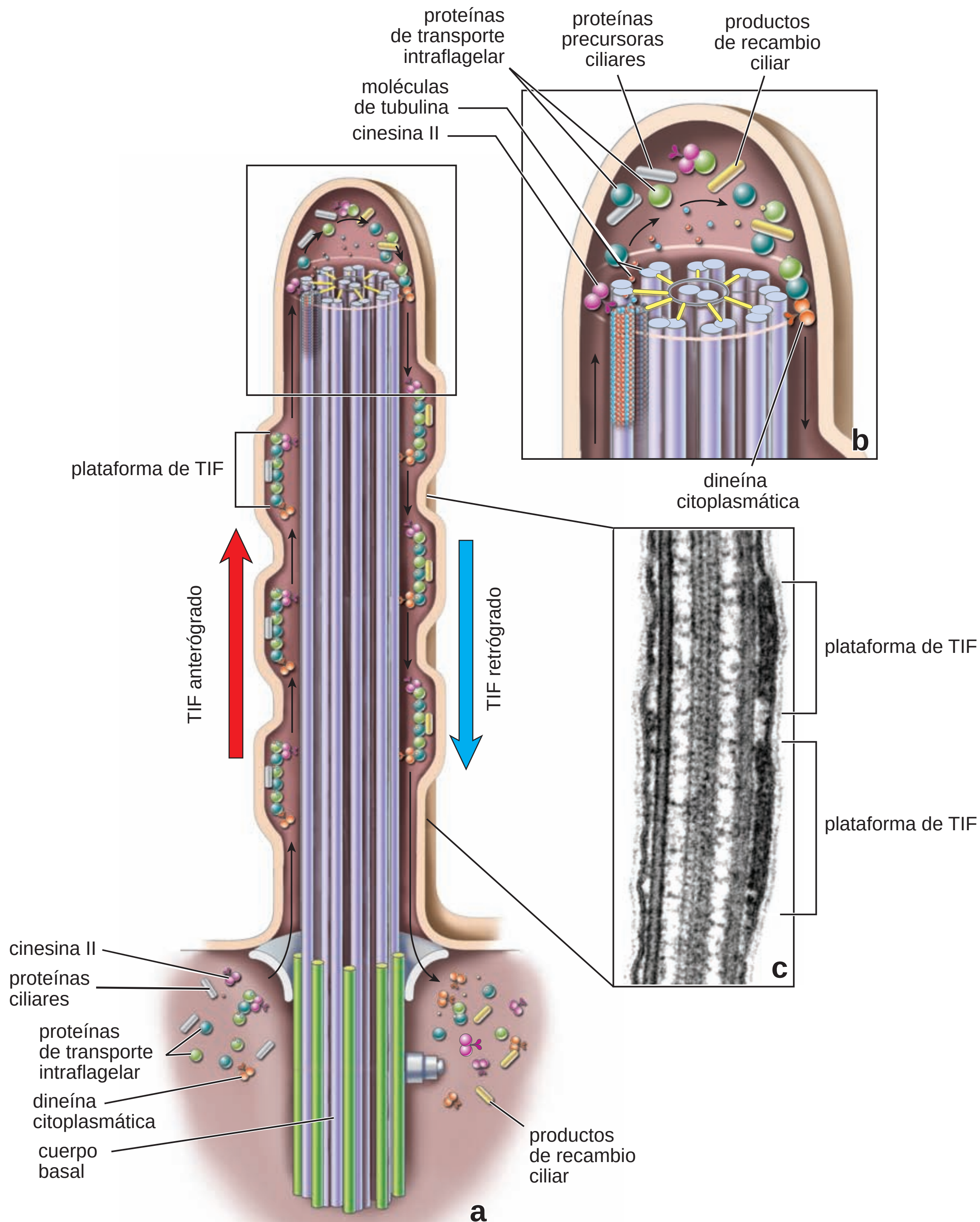


FIGURA 5-12 ▲ Mecanismo de transporte intraflagelar dentro del cilio. El ensamblaje y el mantenimiento de los cilios depende del mecanismo de transporte intraflagelar (*TIF*) que utiliza plataformas en forma de balsa. Estas se mueven hacia arriba y hacia abajo entre los dobletes de microtúbulos externos y la membrana plasmática del cilio en elongación. Las moléculas que deben transportarse (que incluyen la dineína citoplasmática inactiva) se cargan en la plataforma TIF mientras que está acoplada cerca de la base del cilio. Mediante el uso de cinesina II como proteína motora, la plataforma completamente cargada se mueve hacia arriba en dirección al extremo (+) de los microtúbulos en el extremo del cilio (transporte anterógrado). Después, la carga se vierte en la punta del cilio (el sitio del ensamble del axonema). Aquí, las partículas se dan vuelta, y la plataforma impulsada por la dineína citoplasmática, vuelve a la base del cilio (transporte retrógrado) después de cargar productos de recambio (incluida la cinesina II inactivada). **RECUADRO.** Micrografía electrónica de un corte longitudinal de un flagelo de Chlamydomonas con dos grupos de plataformas de TIF. 55 000 X. (Reimpreso con autorización de Pedersen LB, Veland IR, Schrøder JM y Christensen ST. *Assembly of primary cilia*. Dev Dyn. 2008;237:1993-2006.)

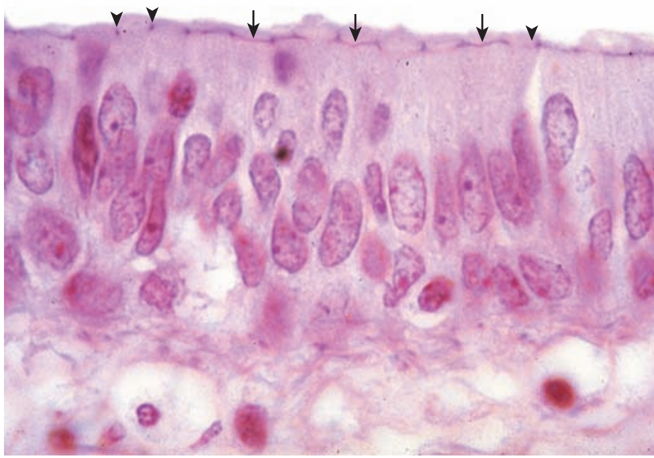


FIGURA 5-13 ▲ **Barras terminales en el epitelio seudoestratificado.** Fotomicrografía de un preparado teñido con H&E que muestra las barras terminales en un epitelio seudoestratificado. La barra aparece como un punto (puntas de flecha) cuando se ha realizado un corte transversal. Cuando la barra es paralela a la superficie de corte y corre longitudinalmente en el espesor del corte, entonces se ve como una línea o una barra (*flechas*). 550 X.

Aquí las partículas se dan vuelta, y la plataforma regresa a la base del cilio (transporte retrógrado) después de levantar productos de recambio (incluida la cinesina II inactivada). Durante este proceso, la **dineína citoplasmática** se activa y se utiliza como proteína motora para retornar la plataforma a la base del cilio (v. fig. 5-12). Varias proteínas, incluso las proteínas en balsa del TIF (cinesina, dineína citoplasmática, polaris, TIF20, etc.) son importantes en la ciliogénesis y el subsiguiente mantenimiento funcional del cilio. Las mutaciones de genes que codifican estas proteínas causan la pérdida de los cilios o las disfunciones ciliares.



ESPECIALIZACIONES DE LA REGIÓN LATERAL

La **región lateral** de las células epiteliales está en estrecho contacto con la región lateral opuesta de las células vecinas. Como las otras regiones, la región lateral se caracteriza por la presencia de proteínas únicas, en este caso las **moléculas de adhesión celular (CAM)** que son parte de las especializacio-

FIGURA 5-14 ▲ **Complejo de unión. a.** Micrografía electrónica de la porción apical de dos células epiteliales adyacentes de la mucosa gástrica que muestran el complejo de unión que consiste en la zonula occludens (*ZO*), zonula adherens (*ZA*) y macula adherens (*MA*). 30 000 X. **b.** Diagrama de la distribución de las uniones celulares en las tres regiones de las células epiteliales cilíndricas. La región apical con microvellosidades se ha levantado para ilustrar mejor los espacios de los complejos de unión dentro de la célula.

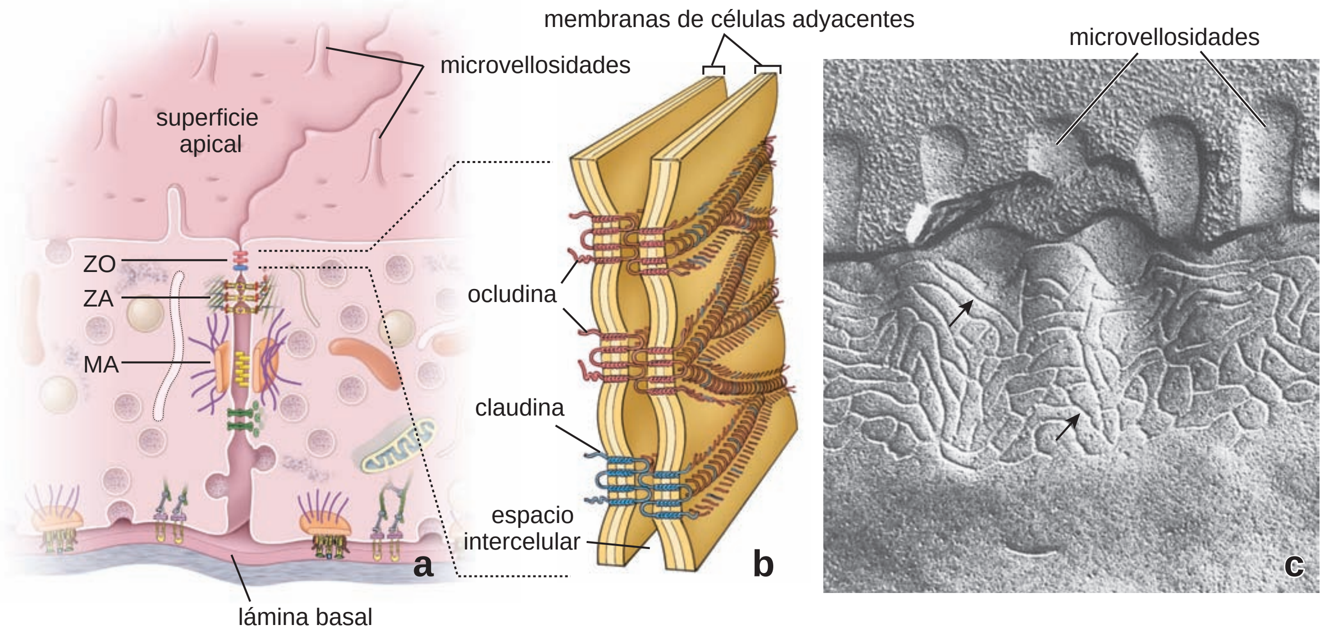


FIGURA 5-15 ▲ Zonula occludens. a. Este diagrama muestra la localización de uniones adherentes epiteliales célula-célula. El complejo de unión cerca de la superficie apical (luminal) comprende la zonula occludens (*ZO*), la zonula adherens (*ZA*) y la macula adherens (*MA*), también denominada desmosoma. Por debajo de la macula adherens se pueden observar las uniones comunicantes. Asimismo, las uniones célula-matriz extracelular (hemidesmosomas y adhesiones focales) son visibles en la membrana celular basal. **b.** El diagrama muestra la organización y patrón de distribución de la proteína transmembrana ocludina dentro de la unión de ocludina. Se puede comparar el patrón lineal de surcos con las crestas detectadas en la preparación mediante la técnica de criofractura a la derecha. **c.** La técnica de criofractura aplicada a la zonula occludens, como se exhibe en esta imagen, permite ver una red anastomosada de crestas (flechas) ubicadas en la superficie de la membrana fracturada cerca de la parte apical de la célula (nótese la presencia de microvellosidades en la superficie celular). Esta es la cara P de la membrana (La cara E de la membrana fracturada mostraría un patrón complementario de surcos). Las crestas representan conjuntos lineales de proteínas transmembrana (muy probablemente ocludinas) que participan en la formación de la zonula occludens. La membrana de la célula opuesta contiene una red similar de proteínas en el mismo nivel con las que interaccionan con la primera célula. Estos sitios reales de interacción de proteínas entre las células forman la red anastomosada. 100 000 X. (Reimpreso con autorización de Hull BE, Staehelin LA. *Functional significance of the variations in the geometrical Organization of tight junction networks*.J Cell Biol 1976;68:688-704.)

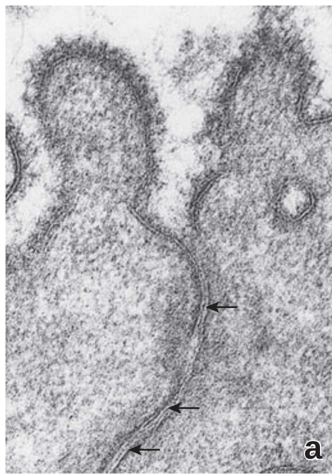
nes de las uniones. La composición molecular de los lípidos y proteínas que forman la membrana celular lateral difiere significativamente de la composición de aquellos que forman la membrana celular apical. Además, la membrana de superficie celular lateral en algunos epitelios puede formar pliegues y evaginaciones, invaginaciones y evaginaciones que originan márgenes interdigitados y entrelazados entre las células vecinas.

Visto con el microscopio óptico, las barras terminales representan sitios de adhesión epitelial célula-célula.

Antes del advenimiento del ME, la aposición estrecha de las células epiteliales era atribuida a la presencia de una substancia adhesiva viscosa denominada *cemento intercelular*. Este cemento se tiñe profundamente en el margen superior apico-lateral de la mayoría de las células epiteliales cúbicas y cilíndricas. Al observarlo en un plano perpendicular al de la superficie epitelial, el material teñido se presenta con la estructura de un punto. Pero cuando el plano de corte es paralelo a esa superficie epitelial y la incluye, este componente con aspecto de punto se ve como una barra o línea densa entre las dos células yuxtapuestas (fig. 5-13). Las barras, en realidad, forman una estructura (o banda) poligonal alrededor de cada célula para mantenerlas unidas. La disposición de esta banda puede compararse con los anillos plásticos que sostienen los grupos de seis envases de bebidas enlatadas.

Debido a su ubicación en la porción apical de la célula y su configuración similar a una barra, el material teñido visible en microscopio óptico se denomina **barra terminal**. Entonces resulta evidente que el cemento intercelular como tal no existe. La barra terminal, sin embargo, no representa un complejo estructural significativo. La microscopía electrónica ha demostrado que incluye un sitio especializado que une las células epiteliales (fig. 5-14a). Resulta ser también una barrera fuerte al paso (difusión) de sustancias entre las células epiteliales adyacentes. Los componentes estructurales específicos que constituyen la barrera y la adhesión se identifican claramente mediante microscopía electrónica y se denominan en su conjunto **complejo de unión** (v. tabla 5-4, pág. 142). Estos complejos tienen a su cargo la unión de las células individuales. Existen tres tipos de complejos de unión (fig. 5-14):

- Las **uniones ocluyentes** son impermeables y permiten que las células epiteliales funcionen como una barrera. También denominadas **uniones estrechas**, las uniones ocluyentes forman la principal **barrera de difusión intercelular** entre células adyacentes. Al eliminar el movimiento de agua y otras moléculas a través del espacio intercelular, mantienen la separación fisicoquímica de los compartimientos tisulares. Dado que están ubicadas en el punto más apical entre las células epiteliales adyacentes, las uniones ocluyentes impiden la migración de lípidos y proteínas especializadas de la membrana celular entre las superficies apical y lateral, manteniendo así la integridad de estas dos regiones. Además, las uniones ocluyentes atraen moléculas



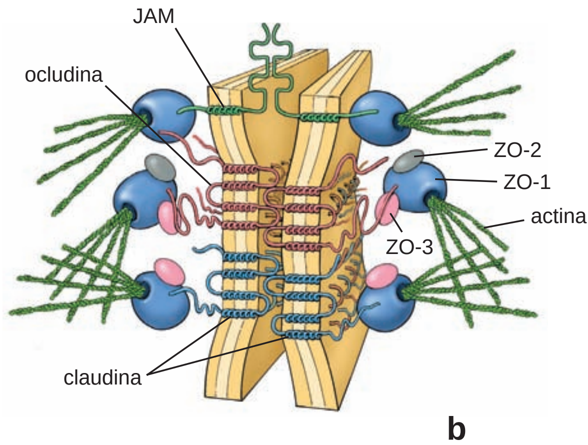


FIGURA 5-16 ▲ Electromicrografía de la apariencia y estructura molecular de la zonula occludens. a. Micrografía electrónica de la zonula occludens que muestra la aproximación estrecha de las láminas externas de membranas plasmáticas adyacentes. Las regiones extracelulares de proteínas ocludinas que participan en la formación de esta unión se ven como líneas individuales eléctricamente densas (*flechas*). 100 000 X. **b.** Diagrama que muestra tres proteínas transmembrana que participan en la formación de la zonula occludens: ocludina, claudina y molécula de adhesión molecular (*JAM*). La ocludina y la claudina tienen cuatro regiones transmembrana con dos asas extracelulares, pero la JAM tiene sólo una región transmembrana, y su porción extracelular tiene dos asas similares a las de la inmunoglobulina. También se observan las principales proteínas asociadas de la unión de ocludina y las interacciones entre sí. Obsérvese que una de las proteínas asociadas, la ZO-1, interactúa con los filamentos de actina que del citoesqueleto.

TABLA 5-3 Principales proteínas ubicadas en la unión de la zonula occludens

Proteínas de la zonula occludens	Proteínas asociadas	Función
Ocludina	Ocludina, ZO-1, ZO-2, ZO-3, Vap33, actina	Está presente en la mayoría de las uniones ocluyentes; mantiene la barrera entre las superficies celulares apical y lateral
Claudina	Claudina, ZO-1, JAM	Forma la columna vertebral de las hebras de la zonula occludens; forma y regula conductos acuosos utilizados para la difusión paracelular
JAM	JAM, ZO-1, claudina	Presente en células endoteliales; media las interacciones adhesivas entre células endoteliales y monocitos
ZO-1	ZO-2, ZO-3, ocludina, claudina, JAM, cingulina, actina, ZONAB, ASIP, AF-6	Enlace importante en la transducción de señales de todas las proteínas transmembrana; interactúa con los filamentos de actina; tiene acción supresora tumoral
ZO-2	ZO-1, ocludina, cingulina, 4,1R	Necesaria en el mecanismo de señalización en el que participa el factor de crecimiento epidérmico y su receptor
ZO-3	ZO-1, ocludina, actina	Interactúa con ZO-1, ocludina y filamentos de actina del citoesqueleto
AF-6	RAS, ZO-1	Pequeña proteína que participa en el sistema de transporte molecular y la transducción de señales
Cingulina	ZO-1, ZO-2, ZO-3, cingulina, miosina II	Proteína ácida termoestable que establece enlaces cruzados de filamentos de actina formando complejos sedimentables
Simplequina	CPSF-100	Proteína de ubicación doble: está en la zonula occludens y en las partículas intercromatínicas del carioplasma
ASIP/Par3	PKC ζ	Controla la reubicación de proteínas asimétricamente distribuidas
Rab3b	GTPasa	Miembros de la familia de proteínas RAS que son productos de oncogenes; controlan el armado de complejos proteicos para el acoplamiento de las vesículas de transporte
Rab13	δ- PDE	
Rab8	G/C cinasa, Sec4	
Sec4	Rab8	GTPasa necesaria para la entrega polarizada de vesículas con carga a la membrana plasmática
Sec6	Sec8	Participa en la fusión de las vesículas de Golgi con la membrana plasmática
Sec8	Sec6	Inhibe la translocación basolateral de los receptores de LDLP después de la formación de la zonula occludens

AF, factor antisecretor; *ASIP*, proteína de señalización agutí; *CPSF*, factor de especificidad de escisión y poliadenilación; *G/C*, centro germinal; *GTPasa*, guanosina trifosfatasa; *JAM*, molécula adhesiva de la unión; *LDLP*, lipoproteína de baja densidad; *PDE*, fosfodiesterasas; *PKC*, proteína cinasa C; *RAS*, sarcoma de rata; *ZO*, zonula occludens; *ZONAB*, enlace de ácido nucleico asociado a la zonula occludens 1.

de señalización en la superficie celular y las vinculan a los **filamentos de actina** del citoesqueleto.

- Las **uniones adherentes** proveen estabilidad mecánica a las células epiteliales mediante la unión del citoesqueleto de una célula con el citoesqueleto de otra célula adyacente. Estas uniones son importantes en la creación y mantenimiento de la unidad estructural del epitelio. Las uniones adherentes interactúan con la **actina** y los **filamentos intermedios** y pueden encontrarse no solo en la superficie celular lateral sino también en la región basal de las células epiteliales. Por su capacidad para transducir señales, las uniones adherentes también tienen un importante papel en el reconocimiento, la morfogenia y la diferenciación célula-célula.
- Las **uniones comunicantes** permiten una comunicación directa entre las células adyacentes por difusión de pequeñas(< 1 200 Da) moléculas (p. ej., iones, aminoácidos, monosacáridos, nucleótidos, metabolitos). Este tipo de comunicación intracelular permite la actividad celular coordinada que es importante para el mantenimiento de la homeostasis de los órganos.

Uniones ocluyentes

La unión ocluyente representa el componente más apical en el complejo de uniones entre las células epiteliales.

La unión ocluyente se crea por el sellado específico de las membranas plasmáticas de células adyacentes.

Al observar la unión ocluyente ó la **zonula occludens** o la **unión estrecha** (ó **hermética**) con el microscopio electrónico de transmisión (MET), se puede apreciar una región angosta en la que las membranas plasmáticas de células adyacentes se ponen en contacto estrecho para sellar el espacio intercelular (fig. 5-15a). Con alta resolución, la zonula occludens no constituye un sellado constante sino una serie de fusiones focales entre las células. Estas fusiones focales se deben a la unión en el espacio intercelular de células contiguas de proteínas transmembrana (fig. 5-15b). La disposición de estas proteínas al formar el sellado se observa mejor mediante la técnica de criofractura(fig. 5-15c). Cuando la membrana plasmática se fractura en el sitio de la zonula occludens, las proteínas de unión se observan en la cara P de la membrana, donde aparecen como estructuras semejantes a una cresta. La superficie opuesta de la membrana fracturada, es decir la cara E, revela surcos complementarios que son consecuencia de la separación de partículas de proteína de la superficie opuesta. Las crestas y los surcos se organizan como una **red de hebras de partículas anastomosadas** que crean un sellado funcional dentro del espacio intercelular. La cantidad de hebras y su grado de anastomosis varía en las distintas células.

En la formación de las hebras de la zonula occludens participan varias proteínas.

Las **hebras de zonula occludens** corresponden a la ubicación de filas de proteínas transmembrana. Existen tres grupos principales de proteínas transmembrana en la zonula occludens (fig. 5-16; tabla 5-3):

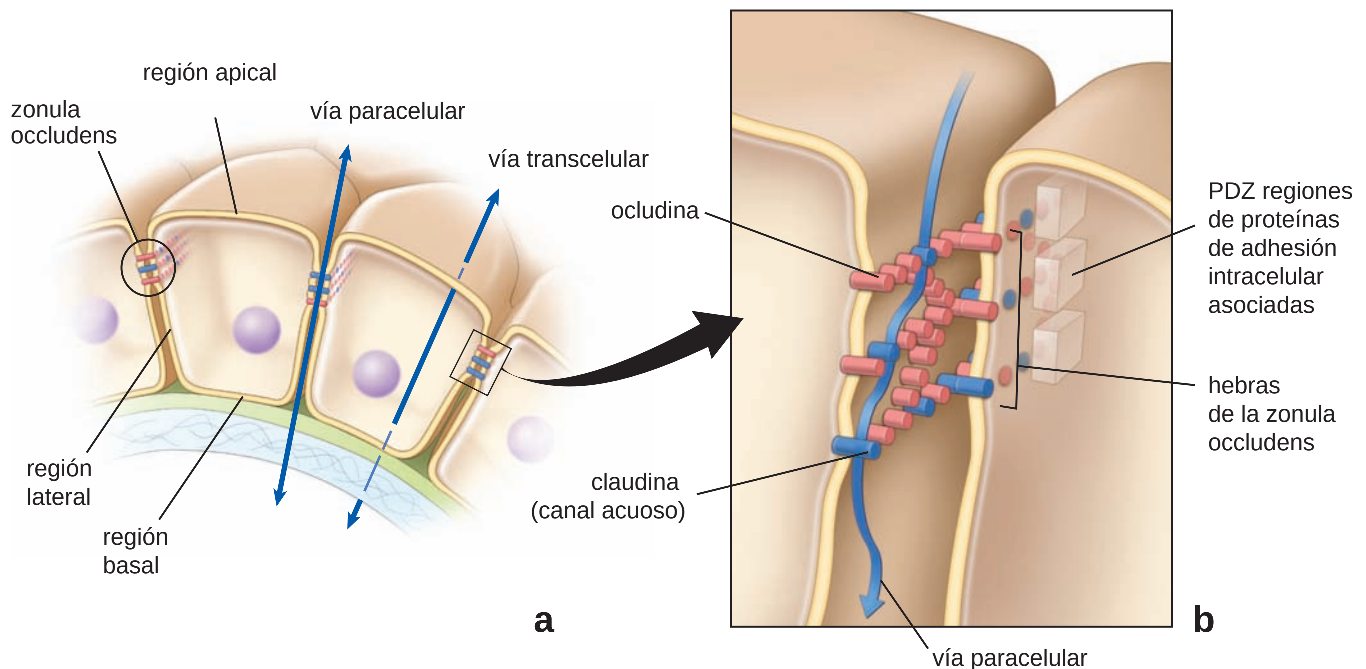


FIGURA 5-17 ▲ Vía transcelular y vía paracelular: dos vías para el transporte de sustancias a través del epitelio. a. La vía transcelular cruza la membrana plasmática de la célula epitelial y constituye un sistema de transporte activo que requiere proteínas y conductos de transporte transmembrana especializados dependientes de energía. La vía paracelular cruza la zonula occludens entre dos células epiteliales. La cantidad de agua, electrolitos y otras moléculas pequeñas transportadas a través de esta vía depende del hermetismo de la zonula occludens**. b.** Estructura de las porciones extracelular y citoplasmática de las hebras de cierre de la unión estrecha. Dos hebras de zonula occludens de células contiguas se fusionan a manera de una cremallera y crean una barrera al movimiento entre las células. Los poros acuosos permiten que el agua se mueva entre las células. La permeabilidad de la barrera depende de la mezcla de claudinas y ocludinas en el sello de la cremallera. La porción citoplasmática de las hebras atraen proteínas con dominio PDZ que funcionan en la señalización celular.

- La ocludina, una proteína de 60 kDa, fue la primera identificada en la zonula occludens. Mantiene la barrera entre las células contiguas como también la barrera entre las regiones apical y lateral. La ocludina está presente en la mayoría de las uniones ocluyentes. Sin embargo, varios tipos de células epiteliales carecen de ocludina en sus hebras pero sí poseen zonulae occludens bien desarrolladas y plenamente funcionales.
- Las claudinas conforman una familia de proteínas (20 a 27 kDa) que han sido identificadas recientemente como componentes que integran las hebras de la zonula occludens. Las claudinas forman la columna vertebral de cada hebra. Además, las claudinas (especialmente la claudina 2 y claudina 16) pueden formar conductos acuosos extracelulares para el pasaje paracelular de iones y otras pequeñas moléculas. Hasta el presente, se han podido caracterizar cerca de 24 diferentes miembros de la familia de las claudinas. Recientemente las mutaciones en el gen que codifica la claudina14 se han vinculado con la hipoacusia hereditaria humana. Una forma mutada de la claudina14 produce un aumento de la permeabilidad de la zonula occludens en el órgano de Corti (receptor de la audición), con lo cual se afecta la generación de potenciales de acción.
- Molécula adhesiva de la unión (JAM: *junctional adhesion molecule*), una proteína de 40 kDa que pertenece a la superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF). La JAM no forma por sí misma una hebra de zonula occludens pero, sí, está asociada con las claudinas. Participa en la formación de uniones ocluyentes entre las células endoteliales así como entre células endoteliales y los monocitos que migran desde el espacio vascular hacia el tejido conjuntivo.

Las porciones extracelulares de estas proteínas transmembrana funcionan como una cremallera y sellan el espacio intercelular entre dos células contiguas, con lo que crean una barrera contra la difusión paracelular. Las porciones citoplasmáticas de las tres proteínas contienen una secuencia de aminoácidos exclusiva que atrae las proteínas reguladoras y de señal denominadas **proteínas con dominio PDZ**. Estas proteínas incluyen las **proteínas de la zonula occludens ZO-1, ZO-2** y **ZO-3** (v.fig. 5-16). La ocludina y las claudinas interac-

CUADRO 5–3 Correlación clínica: complejos de unión como dianas de agentes patógenos

Los **epitelios** forman una barrera física que permite que el organismo mantenga la homeostasis interna y lo protege, al mismo tiempo, de agentes patógenos dañinos provenientes del ambiente exterior. Para muchos virus, bacterias y parásitos, la manera más fácil de vulnerar con éxito la protección que brinda la capa epitelial, es destruir los complejos de unión existentes entre las células epiteliales. Varias proteínas encontradas en especializaciones funcionales de la membrana celular, sufren el efecto dañino de moléculas producidas o expresadas por estos agentes patógenos.

Bacteria

Una bacteria común que causa intoxicación alimentaria, *Clostridium perfringens*, ataca la unión de la zonula occludens. Este microorganismo se encuentra diseminado en el ambiente exterior y se le encuentra en la flora intestinal humana y de muchos animales domésticos. Los síntomas de la intoxicación alimentaria se caracterizan por dolor abdominal y diarrea intensos que se producen dentro de las 8 h a 22 h posteriores a la ingesta de alimentos contaminados con esta bacteria. Los síntomas suelen atenuarse dentro de las 24 h. La enterotoxina producida por C. perfringens es una pequeña proteína de 35 kDa cuyo extremo carboxilo-terminal se une específicamente a las moléculas de claudina de la zonula occludens. Su extremo aminoterminal forma poros dentro de la región apical de la membrana plasmática. El enlace con las claudinas impide su incorporación en las hebras de la zonula occludens y lleva a la disfunción y ruptura de la unión. La deshidratación que tiene lugar en este tipo de intoxicación alimentaria es resultado del movimiento masivo de los fluidos hacia la luz intestinal mediante la vía paracelular.

La bacteria *helicobacter pylori* reside en el estómago y se fija en las regiones extracelulares de las proteínas de la zonula occludens. Durante este proceso, la proteína CagA de 128 kDa, expuesta a la superficie y producida por la bacteria, se traslada del microorganismo hacia el citoplasma donde sus dianas son las proteínas ZO-1 y JAM. En consecuencia, la barrera de la zonula occludens se quiebra y su capacidad para la señalización mediada por tirosina cinasas disminuye, lo que genera reorganizaciones del citoesqueleto. La bacteria *H. pylori* lesiona la barrera protectora de la mucosa del estómago que puede derivar en el desarrollo de úlceras y carcinomas gástricos.

Virus

El grupo específico de virus de ARN responsables de la enteritis infantil (inflamación intestinal) utiliza la vía de señalización intracelular de JAM. La adhesión y la endocitosis del reovirus se inician por interacción de su proteína viral de adhesión con una molécula de JAM. Esta interacción activa la proteína de factor nuclear KB (NF-KB) que migra al núcleo y desencadena una cascada de fenómenos celulares que producen la apoptosis. Esto es un indicio de que las JAM se utilizan como moléculas de transducción de señales para transmitir impulsos desde el ambiente exterior hacia el núcleo de la célula.

Las proteínas asociadas con la zonula occludens que contienen la secuencia expresada PDZ son dianas del adenovirus y del papilomavirus oncogénicos. Las oncoproteínas producidas por estos virus se unen, mediante las regiones de unión a PDZ ,a la ZO-2 y a la proteína 1 con PDZ múltiples (MUPP-1). El efecto oncogénico de estas interacciones es atribuible, en parte, al secuestro y la degradación de la zonula occludens y de las proteínas supresoras tumorales asociadas a los virus.

Parásitos

Los ácaros comunes del polvo doméstico, *Dermatophagoides pteronyssinus*, también destruyen las uniones de la zonula occludens. Pertenece a la familia de los arácnidos, que incluye arañas, escorpiones y garrapatas. Cuando las partículas de heces se inhalan con las partículas de polvo, las peptidasas de serina y cisteína presentes en las partículas de heces dividen las proteínas ocludina y ZO-1, lo que resulta en la ruptura de las uniones de la zonula occludens en el epitelio respiratorio. La pérdida de la barrera de protección epitelial en los pulmones los expone a los alérgenos inhalados e inicia una respuesta inmunitaria que puede derivar en ataques de asma graves.

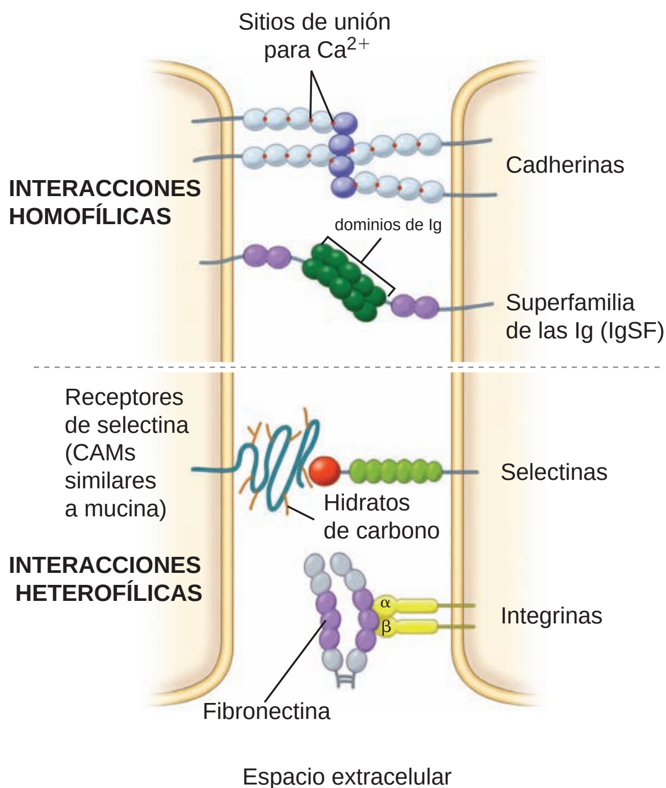


FIGURA 5-18 ▲ Moléculas de adhesión celular (CAM). Las cadherinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas (*IgSF*) muestran enlaces homotípicos en los cuales interactúan dos moléculas idénticas de células adyacentes. El enlace que tiene lugar entre diferentes tipos de CAM (p. ej., selectinas e integrinas) es considerado heterotípico (interacción entre dos moléculas no idénticas). Obsérvese que las integrinas se unen a las proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina). Por razones de simplicidad de la ilustración, no se muestran las proteínas de adhesión intracelulares asociadas.

túan con el citoesqueleto de actina mediante ZO-1 y ZO-3. Se ha postulado que todas las proteínas ZO cumplen funciones reguladoras durante la formación de la zonula occludens. Además, la proteína ZO-1 es un supresor tumoral y la proteína ZO-2 es necesaria en el mecanismo de señalización en el que interviene el factor de crecimiento y su receptor. La proteína ZO-3 interactúa con la ZO-1 y la región citoplasmática de las ocludinas. Las proteínas localizadas en la región de la zonula occludens se encuentran resumidas en la tabla 5-3. Muchos agentes patógenos, como el citomegalovirus y las toxinas del cólera, actúan sobre la ZO-1 y ZO-2 para permeabilizar la unión.

La zonula occludens separa el espacio luminal del espacio intercelular y del compartimiento del tejido conjuntivo.

Se hace entonces evidente que la **zonula occludens** tiene un papel esencial en el paso selectivo de sustancias de un lado al otro del epitelio. La habilidad del epitelio para crear una barrera de difusión está controlada por dos vías diferentes para el transporte de sustancias a través del epitelio (fig. 5-17a):

- La **vía transcelular** tiene lugar a través de la membrana plasmática de la célula epitelial. En la mayoría de estas vías, el transporte es activo y requiere **proteínas** y **conductos de transporte** especializados que se encuentran en la membrana y que consumen energía. Estas proteínas y conductos permiten el movimiento de sustancias seleccionadas a través de la membrana plasmática apical hacia el citoplasma y después, a través de la membrana lateral, por debajo del nivel de la unión ocluyente hacia el compartimento intercelular.
- La **vía paracelular** tiene lugar a través de la zonula occludens entre dos células epiteliales. La cantidad de agua, electrolitos y otras pequeñas moléculas transportadas mediante esta vía dependen del **hermetismo de la zonula occludens**. La permeabilidad de una unión ocluyente depende de la composición molecular de las hebras de la zonula occludens y, así, de la cantidad de conductos acuosos activos en el sello (v. siguiente sección). En condiciones fisiológicas adecuadas, las sustancias transportadas mediante esta vía pueden ser reguladas por el transporte transcelular o estar acopladas a él.

La permeabilidad de la zonula occludens depende no sólo de la complejidad y cantidad de hebras, sino también de la presencia de conductos acuosos funcionales formados por varias moléculas de claudina.

El estudio de diferentes tipos de epitelios indica que la cantidad y la complejidad de las hebras que forman las zonulae occludens son variables. En los epitelios en los que las hebras anastomosadas o los sitios de fusión son escasos, como en ciertos túbulos renales, la vía intercelular es parcialmente permeable al agua y a los solutos. En cambio, en los epitelios en los que las hebras son numerosas y están muy entrelazadas (p. ej., epitelio intestinal, epitelio de la vejiga urinaria) el espacio intercelular es muy impermeable.

Sin embargo, en algunas células epiteliales, la cantidad de hebras no guarda relación directa con el hermetismo del sellado. Las diferencias del hermetismo entre diferentes zonulae occludens podría explicarse por la presencia de poros acuosos en las hebras individuales de la zonula occludens (fig. 5-17b). Estudios recientes indican que la proteína claudina 16 funciona como un canal acuoso de Mg^{2+} entre células epiteliales específicas del riñón. De manera similar, la proteína claudina 2 es responsable por la presencia de poros acuosos de alta conductividad en otros epitelios del riñón. Las **claudinas** no sólo forman la columna vertebral de las hebras de la zonula occludens sino que también son responsables por la formación de **conductos acuosos extracelulares**. De este modo, la combinación y mezcla de coeficientes de claudinas y ocludinas, y de otras proteínas encontradas en las hebras apareadas individuales de la zonula occludens, determinan el hermetismo y selectividad del sellado entre las células.

La zonula occludens establece regiones funcionales en la membrana plasmáticas.

Como unión, la zonula occludens controla no sólo el paso de sustancias a través del estrato epitelial sino también el movimiento de balsas de lípidos que contienen proteínas específicas dentro de la misma membrana plasmática. La célula puede segregar ciertas proteínas internas de la membrana en la superficie (libre) apical y restringir otras a las superficies lateral o basal. En el intestino, por ejemplo, las enzimas para la digestión terminal de péptidos y sacáridos (dipeptidasas y disacaridasas) están ubicadas en la membrana de las microvellosidades de la superficie apical. La ATPasa de Na^+/K^+ que impulsa el transporte de sal y agua transcelular, al igual que

Ca^{2+}
cadherina E
membranas de células adyacentes
filamento de actina
vinculina
actinina α
catenina
a



FIGURA 5-19 ▲ Zonula adherens. a. Organización molecular de la zonula adherens. Los filamentos de actina de las células adyacentes están unidos al complejo de la cadherina E-catenina por actinina α y vinculina. El complejo cadherina E-catenina interactúa con moléculas idénticas inmersas en la membrana plasmática de la célula adyacente. Iones de calcio median las interacciones entre las proteínas transmembrana. **b.** Fotomicrografía electrónica de la zonula adherens de la figura 5-14a con mayor aumento. Las membranas plasmáticas se observan separadas por un espacio intercelular relativamente uniforme. Este espacio se ve claro, muestra sólo una escasa cantidad de sustancia electrodensa y difusa, que representa las regiones extracelulares de cadherina E. El lado citoplasmático de la membrana plasmática muestra un material moderadamente electrodenso que contiene filamentos de actina. 100 000 X.

el transporte de aminoácidos y monosacáridos, se encuentra restringida a la membrana plasmática lateral debajo de la zonula occludens.

Uniones adherentes

Las **uniones adherentes** brindan adhesiones laterales entre las células epiteliales a través de proteínas que vinculan los citoesqueletos de las células adyacentes. En la superficie celular lateral, se pueden identificar dos tipos de uniones adherentes célula-célula:

- **zonula adherens** (plural: zonulae adherens) que interactúa con la red de filamentos de actina dentro de la célula y
- **macula adherens** (plural: maculae adherens) o **desmosoma**, que interactúa con filamentos intermedios.

Además, se pueden encontrar otros dos tipos de uniones adherentes allí donde las células epiteliales se apoyan sobre la matriz del tejido conjuntivo. Dichas **adhesiones focales** (contactos focales) y **hemidesmosomas** se estudian en la sección dedicada a la región basal (v. pág. 146 a 157).

Las moléculas de adhesión celular tienen un papel importante en las adhesiones célula-célula y célula-matriz extracelular.

Las proteínas transmembrana conocidas como **moléculas de adhesión celular (CAM)** forman una parte esencial de cada una de las uniones adherentes en las superficies lateral y basal de la célula. La región extracelular de las CAM interactúa con regiones similares que pertenecen a las CAM de células vecinas. Si el enlace ocurre entre diferentes tipos de CAM, se describe como **enlace heterotípico**; el **enlace homotípico** ocurre entre CAM del mismo tipo (fig. 5-18). Las CAM confieren una adhesividad selectiva que tiene relativamente poca fuerza, lo cual permite que las células se unan y se disocien con facilidad.

Las **regiones citoplasmáticas** están enlazadas a los componentes del **citoesqueleto** a través de una variedad de proteínas intracelulares. A través de la conexión del citoesqueleto, las CAM pueden controlar y regular diversos procesos intracelulares asociados con la adhesión, la proliferación y la migración celulares. Además, las CAM participan en muchas otras funciones celulares, como las comunicaciones intercelulares e intracelulares, el reconocimiento celular, la regulación de la barrera de difusión intercelular, la generación de respuestas inmunitarias y la apoptosis. Desde el desarrollo embrionario temprano, cada tipo de tejido en cada etapa de diferenciación está definido por la expresión de CAM específicas. Los cambios en los patrones de expresión de una CAM, o varias de ellas, pueden ocasionar alteraciones patológicas durante la diferenciación y maduración tisular. Hasta el presente, cerca de 50 CAM se han identificado y clasificado según la estructura molecular en cuatro familias principales: cadherinas, integrinas, selectinas y la superfamilia de las inmunoglobulinas (v. fig. 5-18).

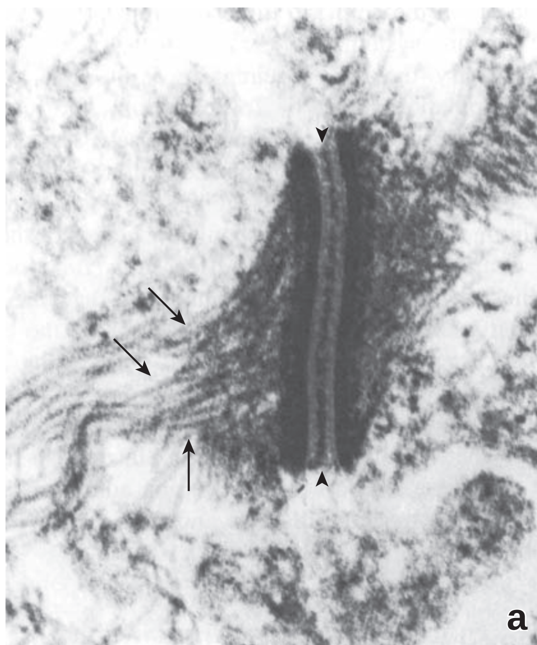


FIGURA 5-20 ▲ Fascia adherens. Fotomicrografía electrónica que muestra la aposición extremo con extremo de dos células del músculo cardíaco. El espacio intercelular se ve como un área clara y ondulada. Del lado del citoplasma de la membrana plasmática de cada célula, se observa un material denso, similar al visto en la zonula adherens, que contiene filamentos de actina. Debido a que el sitio de adhesión, en este caso, comprende una porción del extremo de las dos células se denomina fascia adherens. 38 000 X

- las **cadherinas** son **CAM transmembrana dependientes de Ca^{2+}** ubicadas, sobre todo, en la zonula adherens. En estos sitios, las cadherinas mantienen interacciones homotípicas con proteínas similares de la célula vecina. Están asociadas con un grupo de proteínas intracelulares (cateninas) que enlazan las moléculas de cadherina con los **filamentos de actina** del citoesqueleto. Mediante esta interacción, las cadherinas transmiten señales que regulan los mecanismos de crecimiento y diferenciación celular. Las cadherinas controlan las interacciones célula-célula y participan en el reconocimiento celular y la migración de células embrionarias. La cadherina-E, el miembro más estudiado de esta familia, mantiene la unión de la zonula adherens entre las células epiteliales. También actúa como un importante supresor de células tumorales epiteliales.
- Las **integrinas** están compuestas por dos subunidades de **glucoproteínas transmembrana** que consisten en cadenas de 15α y 9β. Esta composición permite la formación de diferentes combinaciones de moléculas de integrina que pueden interactuar con varias proteínas (interacciones heterotípicas). Las integrinas interactúan con las **moléculas de matriz extracelular** (como colágenos, laminina y fibronectina) y con **filamentos de actina** y **filamentos intermedios** del citoesqueleto. Mediante estas interacciones, las integrinas regulan la adhesión celular, controlan el movimiento y la forma de las células y participan en el crecimiento y diferenciación celular.
- Las **selectinas** se expresan en los leucocitos (glóbulos blancos) y las células endoteliales y **median el reconocimiento neutrófilo-endotelial de las células**. Este enlace heterotípico inicia la migración neutrófila a través del endotelio de los vasos sanguíneos hacia la matriz extracelular. Las selectinas también participan en orientar los linfocitos hacia las acumulaciones de tejido linfático (procedimiento *homing*).
- **Superfamilia de las inmunoglobulinas (IgSF)**. Muchas moléculas que participan en las reacciones inmunitarias comparten un precursor común en su estructura. Sin embargo, otras moléculas sin función inmunológica conocida también comparten el mismo elemento repetido. En conjunto, los genes que codifican estas moléculas relacionadas han sido definidos como la **superfamilia de los genes de las inmunoglobulinas**. Es una de las mayores familias de genes en el genoma humano, y sus glucoproteínas llevan a cabo una gran variedad de funciones biológicas importantes. Los miembros de la IgSF median las adhesiones homotípicas célula-célula y están representadas por la molécula de adhesión intercelular (ICAM), la molécula de adhesión célula-célula (C-CAM), la molécula de adhesión celular vascular (VCAM), la molécula de adhesión celular del síndrome de Down (DSCAM), las moléculas de adhesión de las plaquetas y células endoteliales (PECAM), las moléculas adhesivas de la unión (JAM) y muchas otras. Estas proteínas tienen un papel clave en la adhesión y diferenciación celular, la metástasis de tumores y cáncer, la angiogénesis (formación de nuevos vasos), la inflamación, las respuestas inmunitarias y la adhesión microbiana, así como en muchas otras funciones.

La zonula adherens provee adhesión lateral entre las células epiteliales.

La integridad de las superficies epiteliales depende, en gran medida, de la adhesión lateral de las células entre sí y su habilidad para resistir la separación. Si bien en la zonula occludens existe una fusión de membranas celulares adyacentes, su resistencia al estrés mecánico es limitada. El refuerzo de esta región depende de una fuerte zona de uniones debajo de la zonula occludens. Al igual que la zonula occludens, esta adhesión lateral tiene una configuración en forma de banda continua similar a un cinturón alrededor de la célula; es por ello que la unión de adhesión se denomina **zonula adherens**. La zonula adherens está compuesta por una molécula de adhesión transmembrana, **cadherina E**. Del lado citoplasmático, la cola de la cadherina E está enlazada a la **catenina** (fig. 5-19a). El **complejo cadherina-E-catenina** resultante se une a la **vinculina** y a la **actinina** α y esnecesario para la interacción de las cadherinas con los filamentos de actina del citoesqueleto. Los componentes extracelulares de las moléculas de cadherina E de células adyacentes están unidos por **iones Ca^{2+}**



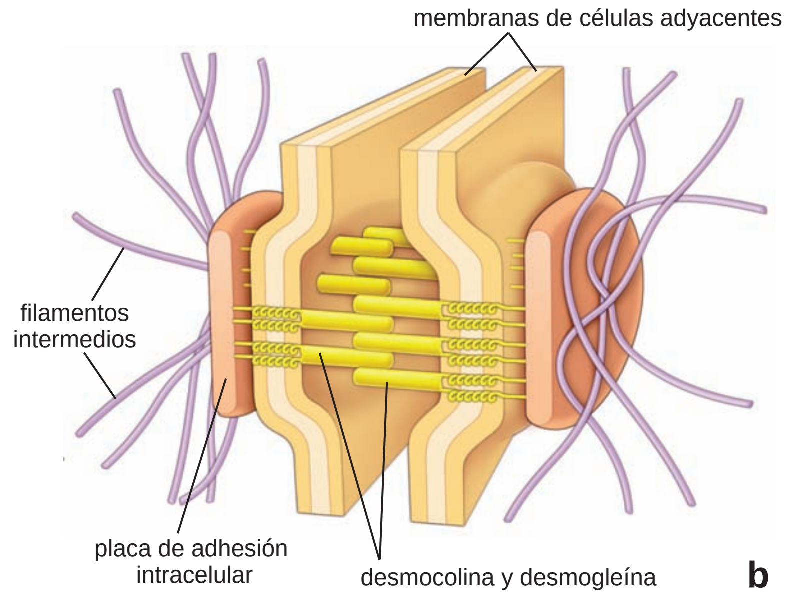


FIGURA 5-21 ▲ Estructura molecular de la macula adherens (desmosoma). a. Fotomicrografía electrónica de una macula adherens, que muestra los filamentos intermedios (*flechas*) que se unen a la placa de adhesión intracelular densa ubicada en el lado citoplasmático de la membrana plasmática. El espacio intercelular también está ocupado por un material electrodenso (*puntas de flecha*) que contiene desmocolinas y desmogleínas. El espacio intercelular por arriba y debajo de la macula adherens no está bien definido debido a la extracción de la membrana plasmática para mostrar componentes de esta estructura. 40 000 X (Cortesía del Dr. Ernst Kallenbach.) **b.** Diagrama esquemático que muestra la estructura de la macula adherens. Obsérvese la placa de adhesión intracelular con filamentos intermedios adheridos. Las porciones extracelulares de las desmocolinas y desmogleínas de las células opuestas interactúan entre sí en la zona focalizada del desmosoma que forma la "cremallera" de cadherina.

o una proteína de unión extracelular adicional. Por lo tanto, la integridad morfológica y funcional de la zonula adherens depende del calcio. Si falta el Ca^{2+}, se disocian las moléculas de cadherina E y se destruye la unión. Estudios recientes indican que el complejo cadherina-E-catenina funciona como una molécula maestra al regular no sólo la adhesión celular sino también la polaridad, diferenciación, migración, proliferación y supervivencia de las células epiteliales.

En la observación mediante el uso del MET, la zonula adherens se caracteriza por un espacio uniforme de 15 nm a 20 nm entre las membranas celulares contiguas (fig. 5-19b). El **espacio intercelular** es de baja densidad de electrones, y parece casi transparente, pero está evidentemente ocupado por componentes extracelulares de moléculas de cadherina E adyacentes e iones Ca^{2+}. Dentro de los confines de la zonula adherens, a lo largo del lado citoplasmático de la membrana de cada célula, se encuentra un material moderadamente denso en electrones denominado **placa filamentosa**. Este material corresponde a la ubicación del componente citoplasmático del **complejo cadherina-E-catenina** y las proteínas asociadas (α-actinina y vinculina) en los que se fijan los filamentos de actina. Existen indicios que señalan que la placa filamentosa es la sustancia que se tiñe en la microscopia óptica, es decir, la barra terminal. Asociado con el material con densidad eléctrica, se encuentra un conjunto de **filamentos de actina** de 6 nm que se extiende a través del citoplasma apical de la célula epitelial, el llamado velo terminal.

La macula adherens (desmosoma) favorece una unión puntual localizada entre las células epiteliales.

La **macula adherens** *[l., macula, mancha]* constituye una unión adherente célula-célula importante que brinda una adherencia particularmente fuerte, como se observa en estudios de microdisección. La macula adherens fue descrita originalmente en las células epidérmicas y denominada **desmosoma** [gr. *desmós*, unión + *sóoma*, cuerpo]. Estas uniones están ubicadas en la región lateral de la célula, a la manera de múltiples puntos de soldadura (v. fig. 5-14a), y permiten el contacto célula-célula directo porque proveensitios de adherencia para los filamentos intermedios. Cada vez existen más indicios que indican que la macula adherens, además de su función estructural, participa en la morfogenia y la diferenciación.

En el epitelio simple formado por células cúbicas o cilíndricas, la macula adherens se encuentra en conjunto con las uniones ocluyentes (zonula occludens) y adherentes (zonula adherens). Debido a que la macula adherens ocupa sitios pequeños focalizados en la superficie celular lateral, no es una estructura continua alrededor de la célula como la zonula adherens. Por consiguiente, un corte perpendicular a la superficie de una célula que pasa a través de toda la superficie lateral, suele no incluir macula adherens alguna. No obstante, el corte siempre incluirá la zonula adherens.

En la región de la macula adherens, las desmogleínas y las desmocolinas unen las membranas plasmáticas de las células contiguas.

La microscopía electrónica permite observar que la macula adherens posee una estructura compleja. Del lado citoplasmático de la membrana citoplasmática de cada célula contigua, se encuentra una estructura con forma de disco compuesta por un material muy denso denominada **placa de adhesión del desmosoma**. Esta estructura mide alrededor de 400 nm x 250 nm x 10 nm y se le unen **filamentos intermedios** (fig. 5-21a). Los filamentos parecen tener asas que se introducen a través de las placas de adhesión y vuelven a salir al citoplasma. Se cree que participan en disipar fuerzas físicas por toda la

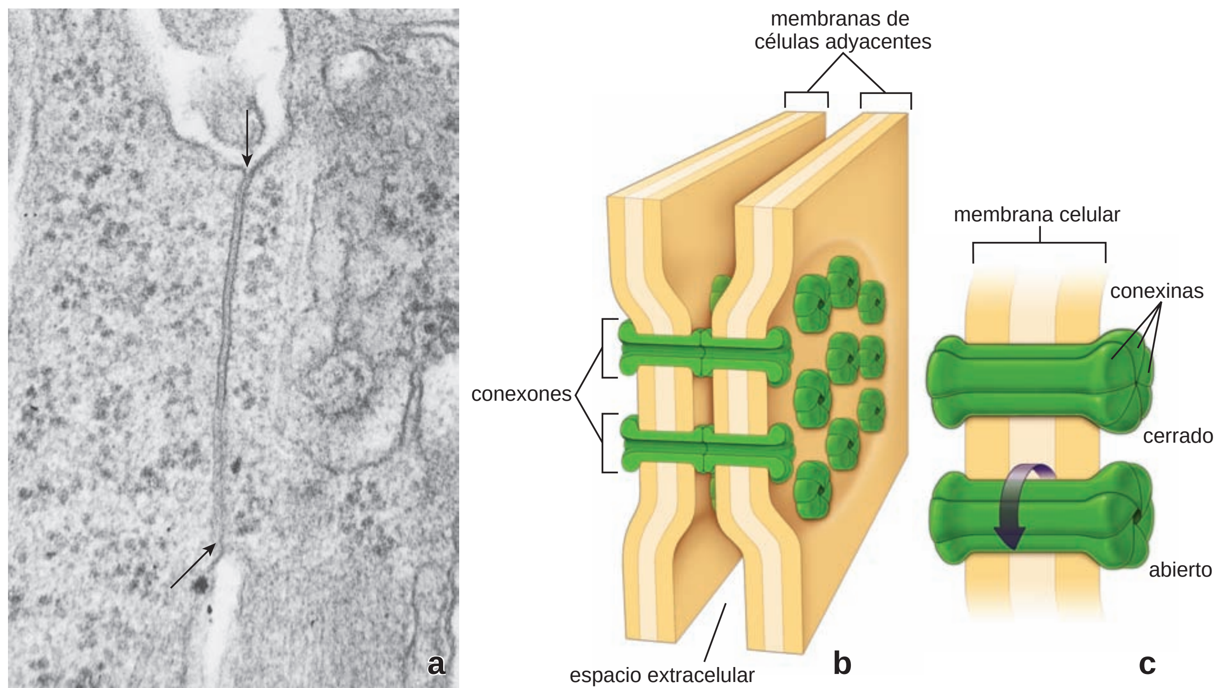


FIGURA 5-22 ▲ Estructura de una unión de hendidura. a. Fotomicrografía electrónica que muestra las membranas plasmáticas de dos células adyacentes que forman una unión de hendidura. La unidad de membranas (*flechas*) se acercan entre sí reduciendo el espacio intercelular a un diámetro de 2 nm. 76 000 X. **b.** Ilustración de una unión de hendidura que muestra las membranas de las células adyacentes y los componentes estructurales de la membrana que forma conductos entre las dos células. Cada canal está formado por una disposición circular de seis subunidades, proteínas transmembrana con forma de clava que abarca la membrana plasmática de cada célula. Estos complejos, denominados ***conexones***, tienen una apertura central de aproximadamente 2 nm de diámetro. Los conductos formados por la coincidencia de los pares de conexones complementarios adyacentes, permiten el flujo de pequeñas moléculas a través del canal pero no hacia el espacio intercelular. En cambio, las sustancias del espacio intercelular pueden permeabilizar el área de la unión de hendidura fluyendo alrededor de los complejos de conexones, pero no pueden entrar en los conductos. **c.** El diámetro del canal en un determinado conexón está regulado por cambios reversibles en la conformación de las conexinas individuales.

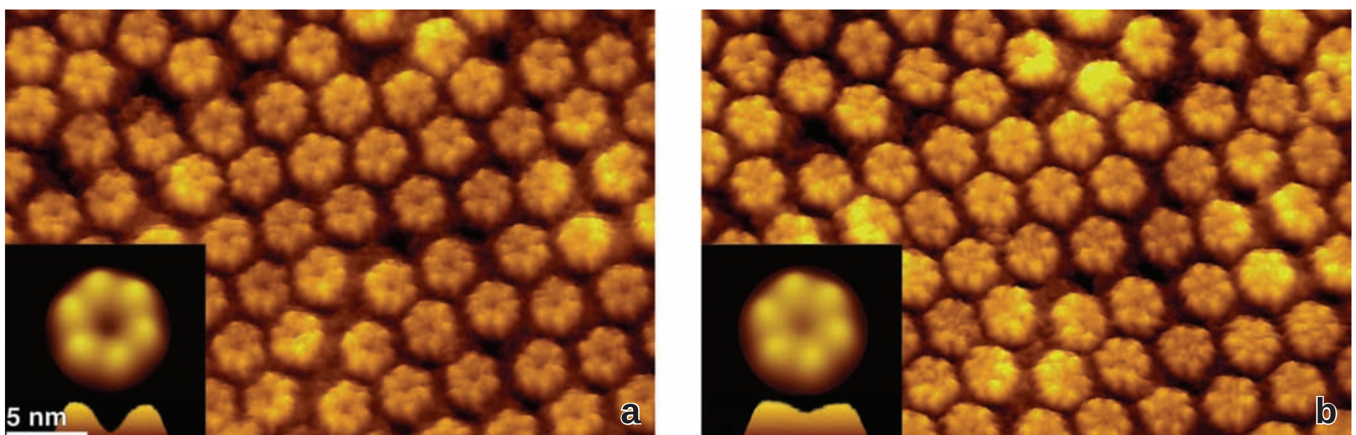


FIGURA 5-23 ▲ Imagen de microscopio de fuerza atómica (AFM) de una unión de hendidura. Estas imágenes muestran la superficie extracelular de una muestra de membrana plasmática de una línea de células HeLa. En el genoma de las células HeLa se incorporaron varias copias del gen que codifica la conexina 26 para lograr una expresión excesiva de conexinas 26. Estas proteínas se auto-ensamblan formando uniones de hendidura funcionales; y ésto se observó con el MFA en dos soluciones reguladoras (*buffer*) diferentes. **a.** Unión de hendidura con conexones individuales en una solución reguladora sin calcio. 500 000 X. En el recuadro, se muestra un solo conexón con más aumento. Obsérvense las siluetas claras de las moléculas individuales de conexina armadas en el conexón. También se ve el perfil del canal abierto 2 000 000 X. **b.** La misma preparación de conexones en una solución reguladora con Ca^{2+}. 500 000 X. **Recuadro:** Nótese que el cambio de la conformación de las moléculas de conexina ha causado el cierre del canal y ha reducido la altura del conexón. 2 000 000. (Cortesía de la doctora Gina E. Sosinsky.)

TABLA 5-4 Resumen de las características de las uniones

	Clasificación	Principales proteínas de enlace	Ligandos extracelulares	Componentes del citoesqueleto	Proteínas de adhesión intracelular asociadas	Funciones
Unión ocluyente (célula-célula)	**Zonula occludens (Unión Hermética)**	Ocludinas, claudinas, JAMs	Ocludinas, claudinas, JAMs en la célula adyacente	Filamentos de actina	ZO-1, ZO-2, ZO-3, AF-6, cingulina simplectina ASIP/Povr 3, Rab 36, 13, 8, Sec 4, 6, 8.	Sella el espacio entre las células adyacentes, controla el paso de moléculas entre ellas (permeabilidad), define la región apical de la membrana plasmática, participa en la señalización celular
Uniones adherentes (célula-célula)	**Zonula adherens**	Complejo cadherina E-catenina	Complejo cadherina E-catenina en la célula adyacente	Filamentos de actina	Actinina-α, vinculina	Acopla el citoesqueleto de actina a la membrana plasmática en regiones de adhesión célula-célula
	Macula adherens (desmosoma)	Cadherinas (p. ej., desmogleínas, desmocolinas)	Desmogleínas, desmocolinas en la célula adyacente	Filamentos intermedios	Desmoplaquinas, placoglobinas	Acopla los filamentos intermedios a la membrana plasmática en regiones de adhesión célula-célula
Uniones adherentes (célula-matriz extracelular)	**Adhesión Focal**	Integrinas	Proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina)	Filamentos de actina	Vinculina, talina, actinina α, paxilina	Fija el citoesqueleto de actina a la matriz extracelular, detecta y transduce señales del exterior de la célula
	Hemidesmosoma	Integrinas (integrina $\alpha_6\beta_4$), colágeno VII	Proteína de la matriz extracelular (p. ej., laminina 332, colágeno IV)	Filamentos intermedios (posibles microtúbulos y filamentos de actina mediante la interacción de plectina)	Proteínas similares a la desmoplaquina, BP 230, plectina, erbina	Fija los filamentos intermedios a la matriz extracelular
Unión comunicante (célula-célula)	**Unión de Hendidura (nexo)**	Conexina	Conexina en la célula adyacente	Ninguno	Desconocidas	Crea un conducto entre dos células adyacentes para el paso de pequeños iones y micromoléculas de información

AF, factor antisecretor; *ASIP*, proteína de señalización agutí; *BP*, penfigoide bulloso; *JAM*, molécula adhesiva de la unión; *ZO*, zonula occludens.

célula desde el sitio de adhesión. A nivel molecular, cada placa de adhesión está compuesta por varias proteínas constitutivas, principalmente **desmoplaquinas** y **placoglobinas**, las cuales son capaces de fijar filamentos intermedios (fig. 5-21b).

El **espacio intercelular** de la macula adherens es notablemente más ancho (hasta 30 nm) que el de la zonula adherens y está ocupado por una banda media densa, llamada línea intermedia. Esta **línea intermedia** corresponde a porciones extracelulares de las glucoproteínas transmembrana, las **desmogleínas** y **desmocolinas**, que son miembros de la familia de las cadherinas, moléculas de adhesión celular dependientes de Ca^{2+}. En presencia de Ca^{2+}, las porciones extracelulares de desmogleínas y desmocolinas enlazan moléculas idénticas adyacentes pertenecientes a las células vecinas (unión homotípica). Estudios de cristalografía de rayos X indican que el dominio de fijación extracelular de las proteínas de una célula interacciona con dos dominios cadherínicos adyacentes en una orientación antiparalela, con lo que se forma una **cremallera de cadherina** continua en la región del desmosoma (v. fig. 5-21b). Las regiones citoplasmáticas de las desmogleínas y las desmocolinas son componentes integrales de la placa de adhesión desmosómica. Interaccionan con las **placoglobinas** y con las **desmoplaquinas** que intervienen en el armado del desmosoma y en la fijación de los **filamentos intermedios**.

Las células de diferentes epitelios requieren diferentes tipos de adhesiones.

En epitelios que funcionan como barreras fisiológicas, el complejo de unión es particularmente significativo porque produce la creación de una barrera de largo plazo, lo cual permite que las células formen compartimentos y restrinjan el paso libre de sustancias a través del epitelio. Si bien es la zonula occludens del complejo de unión la que principalmente afecta esta función, las propiedades adhesivas de la zonulae y maculae adherens son las que evitan la disrupción física de esa barrera. En otros epitelios, se necesitan adhesiones sustancialmente más fuertes entre las células en los distintos planos. En las células del epitelio estratificado de la epidermis, por ejemplo, muchas maculae adherentes mantienen la adhesión entre las células adyacentes. En el músculo cardíaco, donde hay una necesidad similar de adhesión fuerte, la combinación demacula adherens y fascia adherens cumple esta función.

Uniones comunicantes

Las **uniones comunicantes,** también llamadas **uniones de hendidura** o **nexos** son las únicas estructuras celulares que permiten el paso directo de las moléculas de señalización de una célula a otra. Están presentes en una amplia variedad de tejidos, como el epitelio, el músculo liso y cardíaco y los nervios. Las uniones de hendidura son importantes en los tejidos en los que la actividad de las células contiguas debe estar coordinada, como en los epitelios involucrados en el transporte de fluidos y electrolitos, en el músculo liso vascular y del intestino, y en el músculo cardíaco. Una unión de hendidura consiste en una acumulación de conductos transmembrana o poros en un conjunto muy compacto; permite que las células intercambien iones, moléculas reguladoras y pequeños metabolitos a través de los poros. La cantidad de poros en una unión de hendidura puede variar ampliamente como también puede variar la cantidad de uniones de hendidura entre células contiguas.

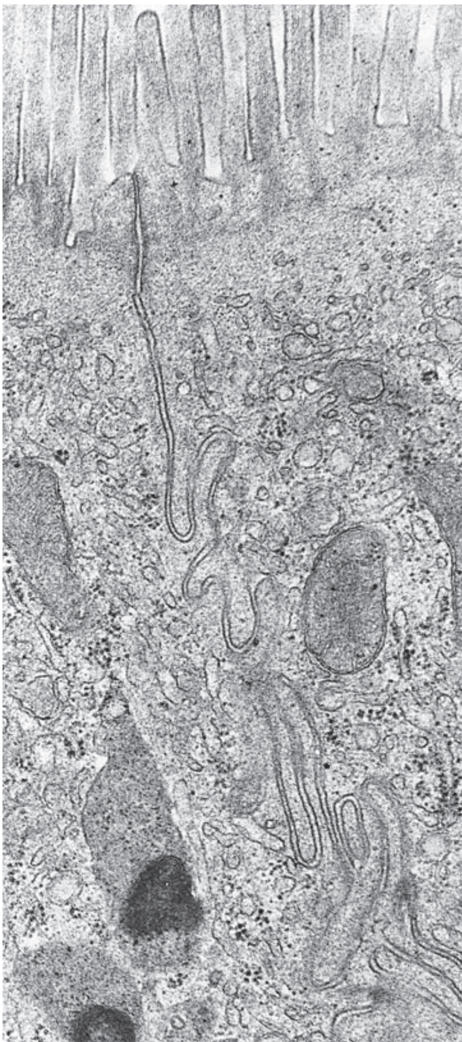
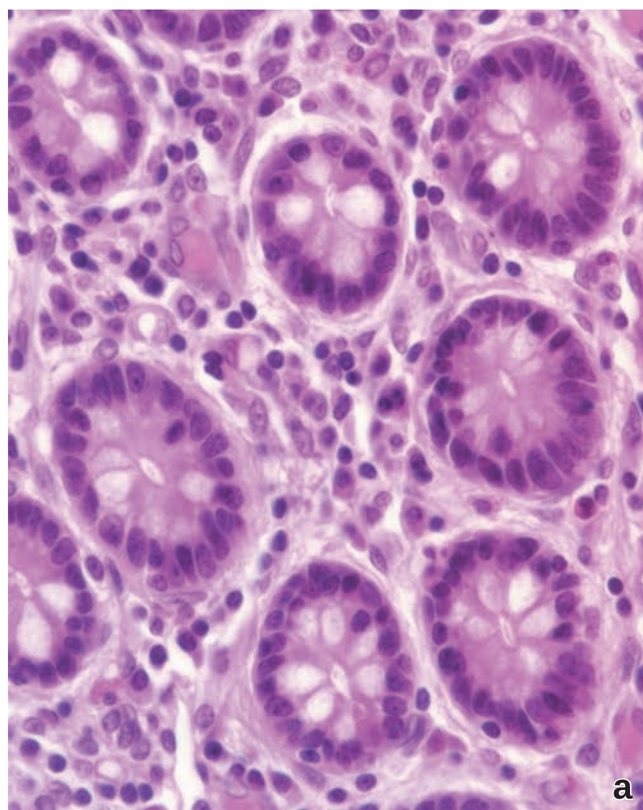


FIGURA 5-24 ▲ Interdigitalizaciones laterales. Esta fotomicrografía electrónica muestra invaginaciones o interdigitaciones en la superficie lateral de dos células intestinales absorbentes adyacentes. 25 000 X.



FIGURA 5-25 ▲ Membrana basal traqueal. Fotomicrografía de un corte de epitelio traqueal ciliado seudoestratificado teñido con H&E. La membrana basal aparece como una capa homogénea y gruesa inmediatamente debajo del epitelio. Es realmente una parte del tejido conjuntivo y está compuesta en gran medida por fibrillas colágenas muy compactas. 450 X.



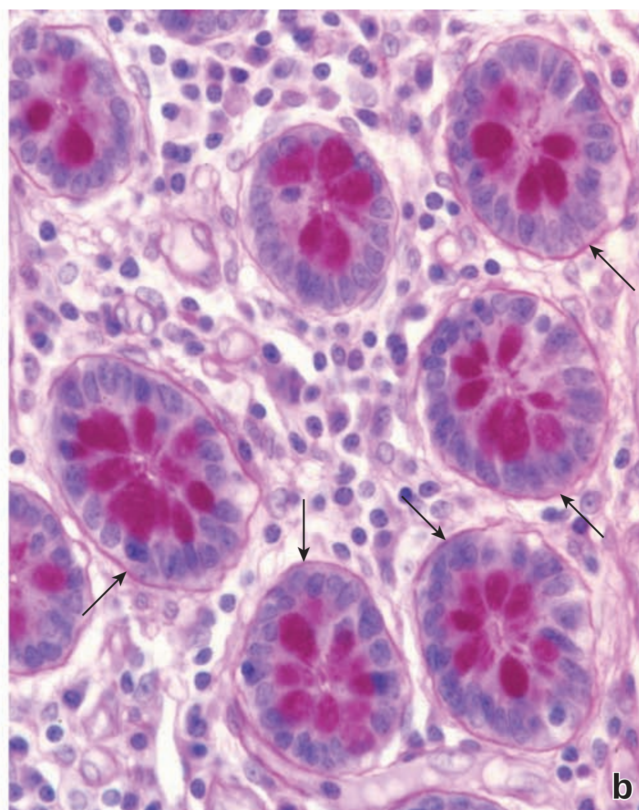


FIGURA 5-26 ▲ Fotomicrografía que muestra cortes seriales de las glándulas intestinales del colon. Las glándulas en esta muestra han sido seccionadas en sentido vertical y aparecen como estructuras redondeadas. **a.** Este corte se coloreó con H&E. Obsérvese que no se han teñido la membrana basal ni la mucina de las células caliciformes. 550 X. **b.** Este corte se coloreó con la técnica de PAS. La membrana basal se ve como una delgada línea color rojo púrpura (*flechas*) entre la base de las células epiteliales de las glándulas y el tejido conjuntivo contiguo. La mucina de las células caliciformes también es PAS positiva. 550 X.

Se utiliza una variedad de métodos para estudiar la estructura y la función de las uniones de hendiduras.

Se han implementado varios procedimientos para estudiar las uniones de hendidura, como la inyección de colorantes y compuestos fluorescentes o radiomarcados y la medición del **flujo de corriente eléctrica** entre las células. En los estudios con colorantes, se inyecta un colorante fluorescente en una célula mediante el uso de una micropipeta. En breve, se puede ver el colorante en las células inmediatamente adyacentes. Los estudios de conductancia eléctrica permiten comprobar que las células contiguas que poseen uniones de hendidura exhiben una baja resistencia eléctrica entre ellas y que el flujo eléctrico es alto; por lo tanto, las uniones de hendidura se denominan también **uniones de baja resistencia.**

Las técnicas de biología molecular actuales permiten aislar clonas de ADNc que codifican una familia de proteínas de uniones de hendidura (las conexinas) y las expresan en células de cultivo. Las conexinas expresadas en células transfectadas producen uniones de hendidura; éstas pueden ser aisladas y estudiadas por métodos moleculares y bioquímicos, y también por técnicas mejoradas de generación de imágenes como la cristalografía electrónica y la microscopía de fuerza atómica.

Las uniones de hendidura están formadas por 12 subunidades de proteínas de la familia de las conexinas.

Cuando se examina con el MET, la **unión de hendidura** aparece como un área de contacto entre las membranas plasmáticas de células contiguas (fig. 5-22a). Para examinar la

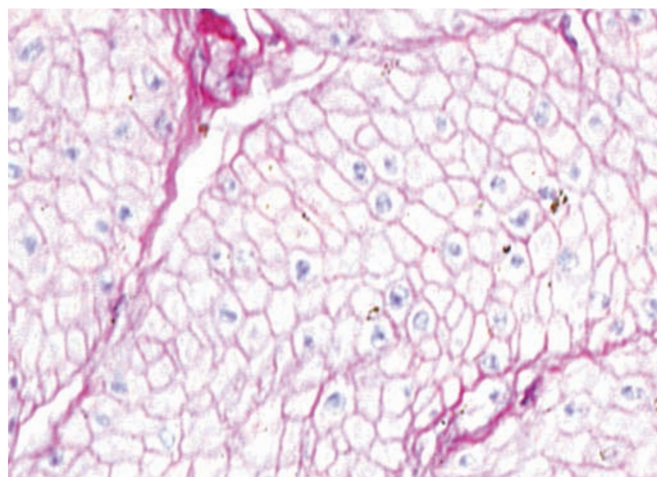


FIGURA 5-27 ▲ Lámina externa del músculo liso. Esta fotomicrografía exhibe una muestra teñida mediante el método de PAS y sometida a una coloración de contraste con hematoxilina (núcleos pálidos). Las células musculares se observan en un corte transversal y tienen perfiles poligonales debido a la presencia de material de la membrana basal PAS positivo alrededor de cada célula. El citoplasma no está teñido. Al pasar el plano del corte por cada una de las células del músculo liso, puede pasar o no por la porción de la célula que incluye el núcleo. Por lo tanto, los núcleos pueden verse sólo en algunos perfiles poligonales. 850 X.

CUADRO 5-4 Consideraciones funcionales: terminología de la membrana basal y la lámina basal

Los términos **membrana basal** y **lámina basal** se utilizan de manera contradictoria en la literatura. Algunos autores hablan de *membrana basal* tanto en microscopía óptica como en la electrónica. Otros dejan de lado por completo ese término y hablan de *lámina basal* en ambas microscopías. Dado que el término *membrana basal* se originó en la era de la microscopía óptica, se utiliza en este libro sólo en el contexto de descripciones de imágenes obtenidas mediante microscopia óptica y sólo en relación con los epitelios. El término *lámina basal* de la ME se reserva para descripciones ultraestructurales con el fin de designar la capa que se encuentra entre el tejido conjuntivo y las células epiteliales. En este contexto, el término de la microscopía óptica de *membrana basal* realmente describe la combinación de la *lámina basal* y la lámina reticular subyacente. El término **lámina externa** se utiliza para identificar la *lámina basal* cuando forma un revestimiento celular periférico, como en las células musculares y células de sostén del sistema nervioso periférico.

estructura de las uniones de hendidura, se han utilizado técnicas de generación de imágenes de alta resolución como la microscopía crioelectrónica. Estos estudios permiten observar grupos de conductos muy juntos, cada uno formado por **dos hemiconductos** denominados **conexones,** que están incluidos en las membranas contiguas. Estos conductos están formados por pares de conexones que hacen de puente en el espacio extracelular entre las células adyacentes. El conexón en una membrana celular está alineado con precisión para acoplarse con el conexón coincidente de la membrana de la célula contigua, y así, tal como el nombre lo indica, permitir la comunicación entre las células.

Cada conexón contiene seis subunidades simétricas de una proteína integral de la membrana denominada **conexina (Cx)** emparejada con una estructura similar de la membrana adyacente. Por lo tanto, el canal entero está constituido por 12 subunidades que están ubicadas en círculo y rodean un canal transmembrana cilíndrico de 10 nm de longitud con un diámetro de 2,8 nm (fig. 5-22b).

Se han identificado aproximadamente 21 miembros de la familia de las conexinas. Todos ellos atraviesan la doble capa de lípidos cuatro veces (es decir que tienen cuatro regiones transmembrana). La mayoría de los conexones se aparean con conexones idénticos (interacción homotípica) en la membrana plasmática adyacente. Estos conductos permiten que las moléculas pasen en ambas direcciones de manera uniforme; sin embargo, los conductos heterotípicos pueden tener una función asimétrica y permitir el paso de ciertas moléculas más rápido en una dirección que en la otra.

La microscopía de fuerza atómica ha permitido comprobar que los cambios en la conformación de las conexinas conducen a la apertura o cierre de los conductos de la unión de hendidura.

Estudios de microscopía electrónica anteriores realizados sobre uniones de hendidura aisladas, indicaban que los conductos de las uniones de hendidura se abrían y se cerraban por la torsión de las subunidades de conexina (fig. 5-22c). Sin embargo, recientes estudios de microscopía de fuerza atómica (MFA) brindan una visión dinámica de los cambios de conformación que tienen lugar en los conexones. Los conductos en las uniones de hendidura pueden cambiar rápidamente de abiertos a cerrado y viceversa mediante cambios reversibles en la conformación de las conexinas individuales. El cambio de conformación de las moléculas de conexina, que provoca el

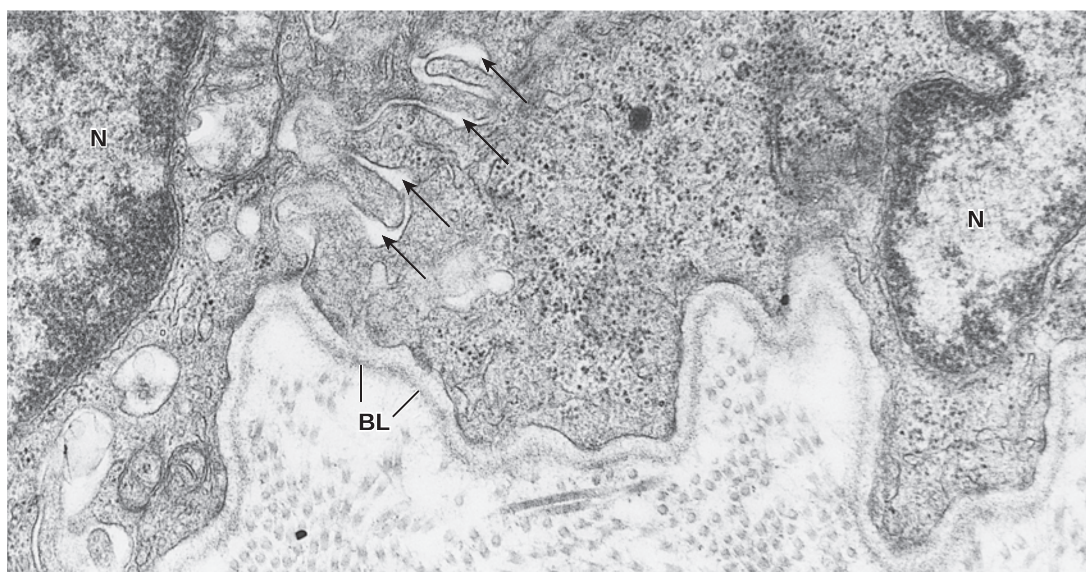


FIGURA 5-28 ▲ Fotomicrografía electrónica de dos células epiteliales adyacentes con su lámina basal. La fotomicrografía muestra solo la porción basal de las dos células y partes de sus núcleos (*N*). El espacio intercelular es parcialmente oscurecido por las interdigitaciones laterales entre las dos células (*flechas*). La lámina basal (*BL*) aparece como una capa delgada que sigue el contorno de la región basal de la célula superior. Por debajo de la lámina basal existen numerosas fibrillas de colágenas (reticulares) que se han seccionado en corte transversal. 30 000 X.

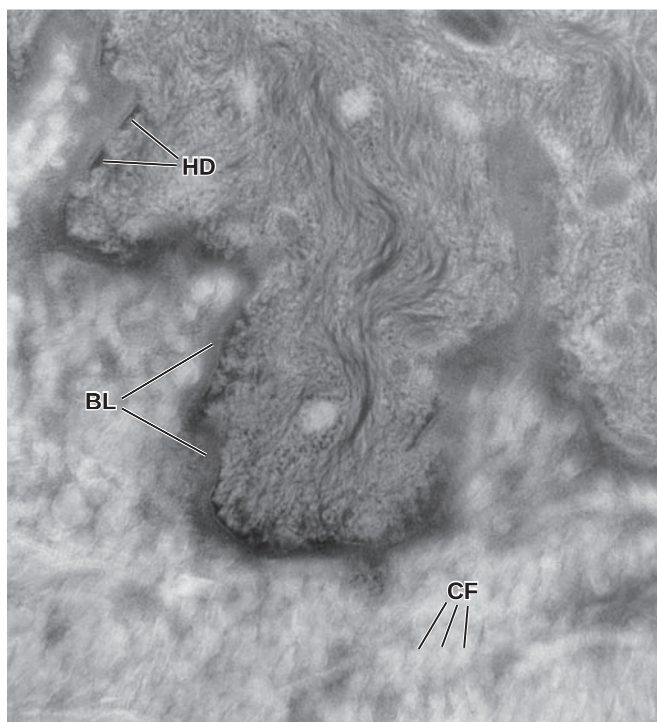


FIGURA 5-29 ▲ Fotomicrografía electrónica de células epiteliales preservadas por congelación a baja temperatura y alta presión. Esta fotomicrografía electrónica muestra la región basal de una célula epitelial obtenida de piel humana. La muestra fue preparada mediante congelación a baja temperatura y alta presión, método que conserva más componentes tisulares que la fijación química. Note que no se observa una lámina densa o lámina lúcida separada en la preparación. La lámina lúcida muy probablemente aparece a medida que la célula epitelial se aleja de una alta concentración de macromoléculas justo por debajo de la célula epitelial. Esta región de alta concentración de macromoléculas precipita en lo que se conoce como lamina densa. *BL*, lámina basal; *HD* hemidesmosoma; *CF*, fibrillas colágenas. 55 000 X. (Cortesía de Douglas R. Keene).

cierre de los conductos de la unión de hendidura en la superficie extracelular, parece ser inducido por iones Ca^{2+} (fig. 5-23). Sin embargo, también se han identificado otros mecanismos de compuerta que no dependen del calcio y que son responsables del cierre y apertura de las regiones citoplasmáticas de los conductos de las uniones de hendidura.

Las mutaciones en los genes de las conexinas son factores patógenos importantes en varias enfermedades. Por ejemplo, una mutación en el gen que codifica la **conexina 26 (Cx26)** se asocia con la **hipoacusia congénita**. Las uniones de hendidura formadas por Cx26 se encuentran en el oído interno y son responsables de recircular el K^+ en el epitelio sensorial de la cóclea. Otras mutaciones que afectan los genes **Cx46** y **Cx50** han sido identificadas en pacientes con cataratas hereditarias. Ambas proteínas se localizan dentro del cristalino del ojo y forman uniones de hendidura extensas entre las células epiteliales y las fibras del cristalino. Estas uniones tienen un papel fundamental en la entrega de sustancias nutritivas al medio avascular del cristalino y la eliminación de metabolitos desde el mismo.

La tabla 5-4 expone un resumen de las características de todas las uniones descritas en este capítulo.

Especializaciones morfológicas de la superficie lateral de la célula

Los pliegues de la superficie lateral de la célula (plicae) crean evaginaciones citoplasmáticas interdigitadas de las células contiguas.

Las **superficies laterales** de ciertas células epiteliales muestran un límite tortuoso como resultado de **repliegues** o **plicae** a lo largo del borde de cada célula con la célula contigua (fig. 5-24). Estos repliegues aumentan la superficie lateral de la célula y son particularmente prominentes en los epitelios que participan en el transporte de líquidos y electrolitos, como el epitelio intestinal y de la vesícula biliar. En el transporte de líquidos activo, la ATPasa de Na^+/K^+, que se encuentra en la membrana plasmática lateral, bombea los iones de sodio fuera del citoplasma a través de esta membrana lateral. Los aniones, luego, se difunden a través de la membrana para mantener la neutralidad eléctrica y el agua se difunde desde el citoplasma hacia el espacio intercelular, llevada por el gradiente osmótico producido entre la concentración de sal en el espacio intercelular y la concentración en el citoplasma. El **espacio intercelular** se dilata porque existe acumulación de líquidos que se mueven a través del epitelio, pero se puede dilatar sólo hasta cierto límite debido a las uniones existentes en las regiones apical y basal de la célula. La presión hidrostática gradualmente aumenta en el espacio intercelular e impulsa un fluido esencialmente isotónico desde este espacio hacia el tejido conjuntivo subyacente. La unión ocluyente en el extremo apical del espacio intercelular impide que los líquidos se muevan en la dirección opuesta. A medida que la acción de la bomba de sodio vacía el citoplasma de sal y agua, éste se reabastece por difusión a través de la membrana plasmática apical, cuya superficie se ve enormemente incrementada por la presencia de microvellosidades, permitiendo así el movimiento continuo de fluidos desde la luz hasta el tejido conjuntivo siempre que la ATPasa de Na^+/K^+ se encuentre activa.



ESPECIALIZACIONES DE LA REGIÓN BASAL

La región basal de células epiteliales se caracteriza por:

- La **membrana basal** es una estructura especializada ubicada cerca de la región basal de las células epiteliales y el estroma del tejido conjuntivo subyacente.
- Las **uniones célula-matriz extracelular** fijan la célula a la matriz extracelular; son adhesiones focales y hemidesmosomas.
- Los **repliegues de la membrana celular basal** aumentan la superficie celular y facilitan las interacciones morfológicas entre las células adyacentes y las proteínas de la matriz extracelular.

Membrana basal

El término **membrana basal** se asignó originalmente a una capa amorfa, densa, de grosor variable localizada en las superficies basales del epitelio. Si bien con tinción de hematoxilina y eosina (H&E) se puede observar una estructura prominente denominada membrana basal en unas pocas ubicaciones, como la tráquea (fig. 5-25) y, a veces, en la vejiga urinaria y

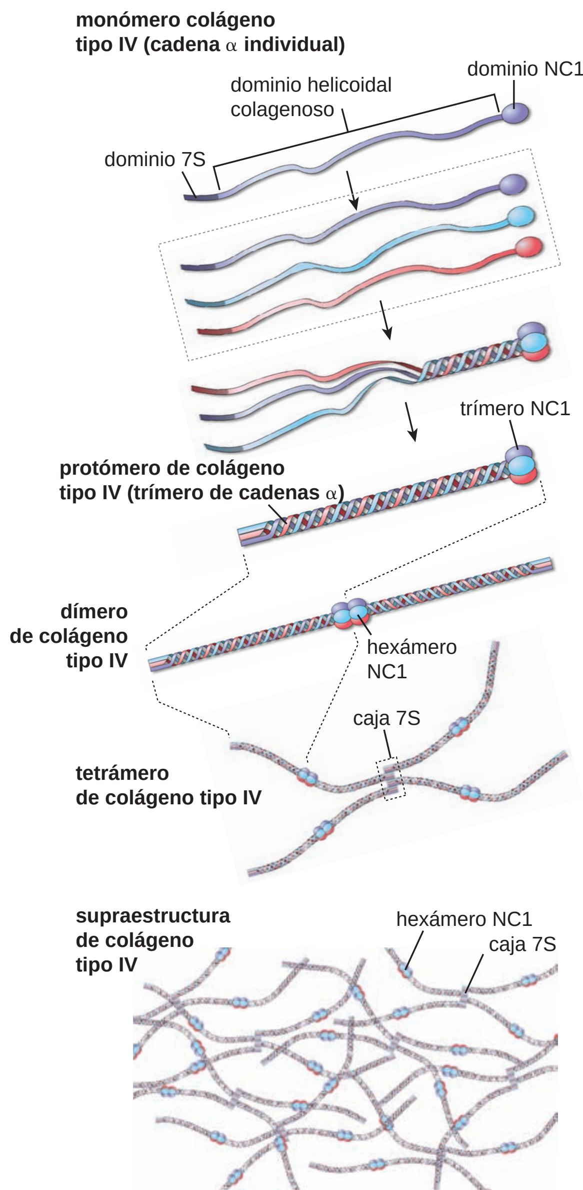


FIGURA 5-30 ▲ Formación de la supraestructura de colágeno tipo IV. Cada molécula de colágeno tipo IV tiene tres dominios: un extremo aminoterminal (dominio 7S), un dominio helicoidal de colágeno intermedio y un extremo carboxiterminal (dominio NC1). El dominio NC1 inicia el ensamblaje del protómero de colágeno tipo IV que consiste en tres moléculas. La formación del protómero actúa como una cremallera desde el dominio NC1 hacia el dominio 7S, lo que resulta en un protómero totalmente ensamblado. El siguiente paso es la dimerización de los protómeros de colágeno tipo IV. Dos tipos de protómeros de colágeno tipo IV se conectan mediante sus dominios NC1 y los dos trímeros NC1 se unen para formar un hexámero NC1. A continuación, se unen los cuatro dímeros por sus dominios 7S para formar tetrámeros conectados por la caja 7S. Estos tetrámeros interactúan para formar la superestructura de colágeno tipo IV mediante sus interacciones con los dominios 7S de otros tetrámeros y también por asociaciones laterales entre los protómeros de colágeno tipo IV.

uréteres, ésta requiere tinciones especiales para ser vista con el microscopio óptico. Esto se debe, en parte, a su delgadez y al efecto de la eosina, que la torna indistinguible del tejido conjuntivo adyacente inmediato. En la tráquea, la estructura que suele describirse como membrana basal incluye no sólo la verdadera membrana basal sino también un estrato adicional de fibras colágenas poco espaciadas y bien alineadas que pertenecen al tejido conjuntivo.

En contraste con la tinción de H&E (fig. 5-26a) **la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff)**(fig. 5-26b) produce una **reacción positiva** a la altura de la membrana basal. Así, ésta aparece como una delgada capa de color rojo púrpura bien definida entre el epitelio y el tejido conjuntivo. El colorante reacciona con las porciones de sacáridos de los proteoglucanos y se acumula en cantidad y densidad suficientes como para tornar visible la membrana basal en la microscopía óptica. Las técnicas que comprenden la reducción de sales de plata por los sacáridos oscurecen la membrana basal y también se utilizan para demostrar esta estructura. Si bien es clásico definir la **membrana basal** como asociada exclusivamente con los epitelios, se puede comprobar que existen sitios similares **PAS positivos** y **argentófilos** alrededor de las células de sostén del sistema nervioso periférico, de los adipocitos y de las células musculares (fig. 5-27); esto contribuye a delinearlas mejor para que no se confundan con el tejido conjuntivo circundante en los cortes histológicos. Las células del tejido conjuntivo que no son adipocitos no exhiben positividad ante la técnica de PAS ni son argentófilas. Y el hecho de que la mayor parte de las células conjuntivas no estén rodeadas de material de membrana basal, concuerda con su falta de adhesión a las fibras del tejido conjuntivo. En efecto, para funcionar, tienen que migrar dentro del tejido en respuesta a los estímulos adecuados.

La lámina basal es el sitio de adhesión estructural para las células epiteliales suprayacentes y el tejido conjuntivo subyacente.

Las descripciones anteriores de la lámina basal correspondían a la investigación de especímenes preparados mediante técnicas de rutina para la microscopía electrónica. El examen del sitio de las **membranas basales** epiteliales con el ME, permite comprobar la existencia de una capa bien definida de material de matriz electrodenso, de 40 nm a 60 nm de espesor, entre el epitelio y el tejido conjuntivo subyacente (fig. 5-28) llamada **lámina basal** o, a veces, **lámina densa**. Vista con alta resolución, esta capa exhibe una red de filamentos finos de 3 nm a 4 nm, compuestos por **lamininas**, una **molécula de colágeno tipo IV** y diversos **proteoglucanos** y **glucoproteínas** asociados. Entre la lámina basal y la célula, hay un espacio que es relativamente claro o electrolúcido, denominado **lámina lúcida** (también de alrededor de 40 nm de espesor). Este espacio definido por la lámina lúcida contiene porciones extracelulares de las CAM, en su mayoría **receptores de fibronectina** y de **laminina**. Estos receptores son miembros de la familia de las proteínas transmembrana denominadas integrinas.

Con el desarrollo de nuevas técnicas de preparación para la ME, la lámina lúcida parece ser un artefacto de fijación; en el estado vivo, la lámina basal está compuesta por una capa simple de lámina densa.

Si el ejemplar de tejido para la ME se fija utilizando métodos de congelación de baja temperatura y alta presión (HPF: *high pressure freezing*), sin fijadores químicos, retiene mucho más tejido que los ejemplares fijados con glutaraldehído de rutina. *El examen microscópico electrónico de tales especímenes permite comprobar que la lámina basal está compuesta sólo por la lámina densa.* No se observa lámina lúcida. La lámina lúcida puede,

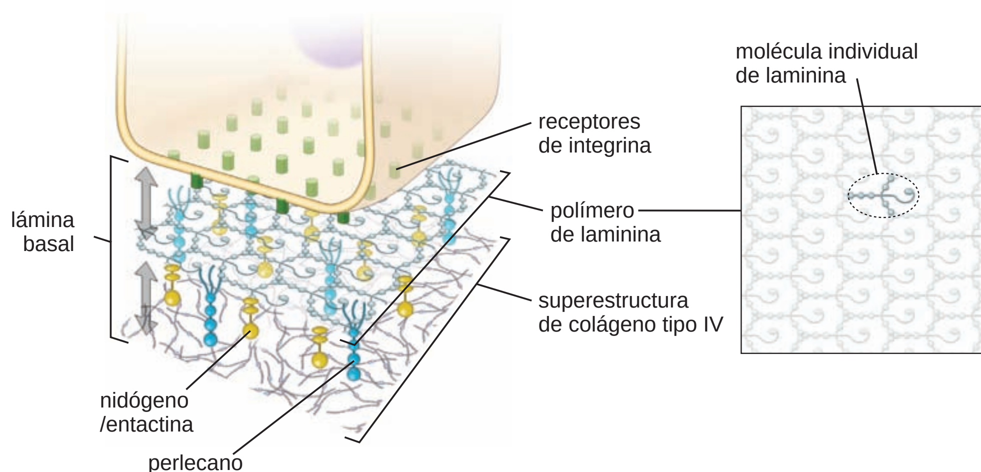


FIGURA 5-31 ▲ Componentes moleculares de la lámina basal. Para producir una lámina basal, cada célula epitelial primero debe sintetizar y secretar sus componentes moleculares. El ensamble de la lámina basal ocurre fuera de la célula por su dominio basal. La polimerización de las moléculas de laminina dependiente de calcio que ocurre en la superficie basal de la célula, inicia la formación de la lámina basal. Los polímeros de laminina son, a continuación, fijados a la superficie celular por receptores de integrina. Al mismo tiempo, la superestructura de colágeno tipo IV se ensambla (v. fig. 5-30) en estrecha proximidad con los polímeros de laminina. Estas dos estructuras están conectadas por puentes de entactina o nidógeno y aseguradas además por otras proteínas (por ej., perlecano). La estructura primaria de colágeno tipo IV conectada a los polímeros de laminina brinda al sitio otras moléculas de lámina basal para interactuar y constituir una lámina basal totalmente funcional.

entonces, ser un elemento de fijación química que aparece mientras las células epiteliales se retraen y se alejan de una concentración elevada de macromoléculas depositadas cerca de la región basal de las células epiteliales. Es probable que la causa sea la rápida deshidratación que ocurre durante la preparación del tejido para la microscopia electrónica. Otras estructuras visibles con el microscopio electrónico tradicional, tampoco aparecen cuando los tejidos son preparados con el método HPF (fig. 5-29).

La lámina basal en células no epiteliales recibe el nombre de lámina externa.

Las **células musculares**, los **adipocitos** y las **células de sostén de los nervios periféricos** poseen un material extracelular electrodenso que se parece a la lámina basal del epitelio. Este material también es PAS positivo como se describió antes (v. fig. 5-27).Si bien en la microscopía óptica el término **membrana basal** no suele aplicarse al material extracelular teñible de estas células no epiteliales, en la microscopía electrónica

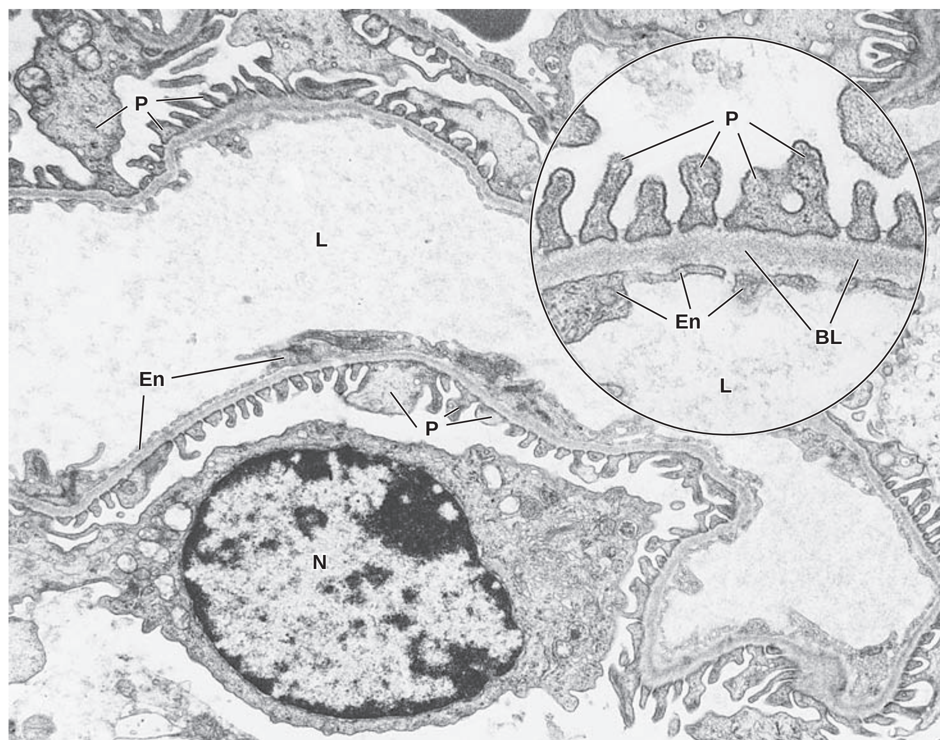


FIGURA 5-32 ▲ Lámina basal en el glomérulo renal. La fotomicrografía electrónica de un capilar glomerular renal muestra la lámina basal (*BL*) interpuesta entre la célula endotelial (*En*) del capilar y las evaginaciones citoplasmáticas (*P*, podocitos) de las células epiteliales que están en contacto con la superficie externa (abluminal) del endotelio capilar. 12 000 X. **Círculo.** Relación entre las células vista con más aumento. Obsérvese que las células endoteliales y las epiteliales están separadas por una lámina basal compartida y que no hay fibrillas de colágeno. *N*, núcleo de célula epitelial; *L*, luz de capilar. 40 000 X.

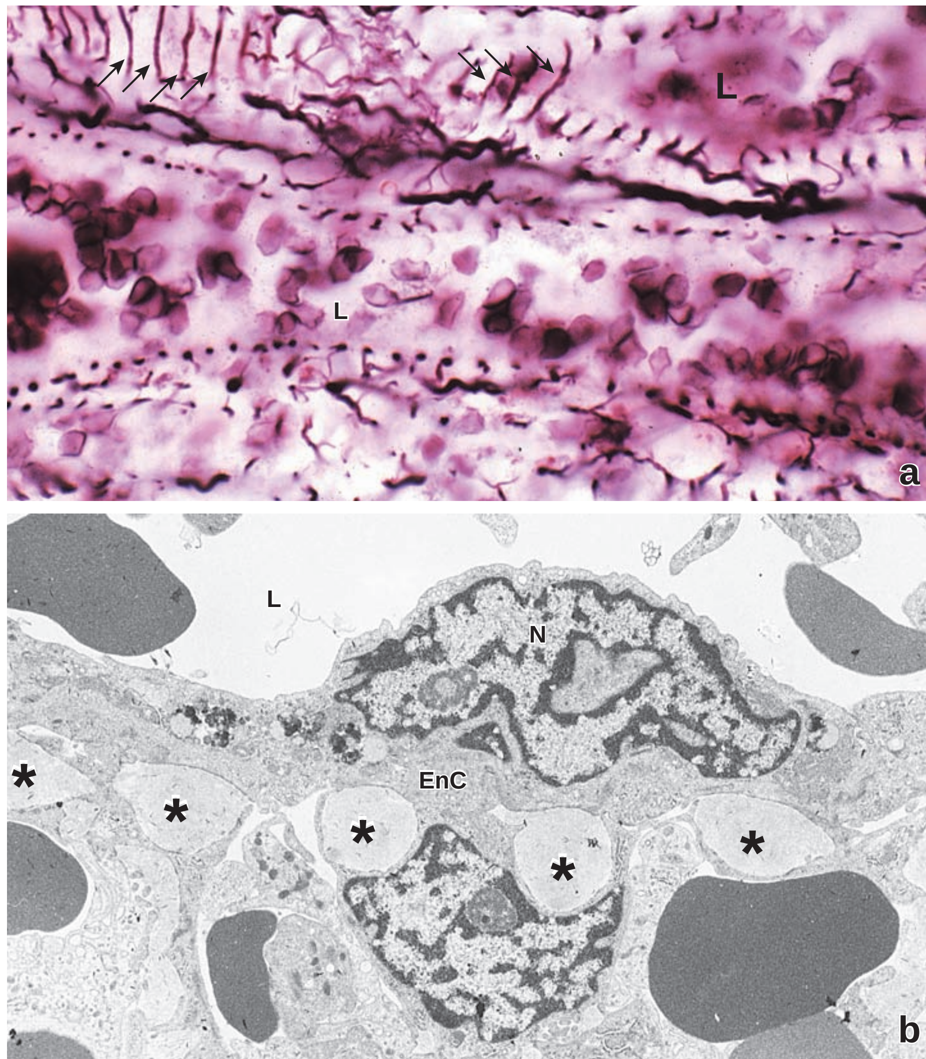


FIGURA 5-33 ▲ **Demostración de material de membrana basal en los vasos esplénicos. a.** Fotomicrografía de una impregnación con plata que muestra dos sinusoides venosos esplénicos seccionados longitudinalmente. Estas estructuras vasculares están rodeadas por una membrana basal modificada, que tiene la forma de una estructura anular similar a los aros metálicos de un barril, en lugar de una capa o lámina continua. Los anillos están impregnados de plata y aparecen como bandas donde las paredes de los vasos han sido seccionados tangencialmente (*flechas*). A la derecha, el corte penetró de manera más profunda en el vaso y muestra la luz (*L*). Aquí los bordes de los anillos se ven a ambos lados del vaso. En el vaso inferior, el anillo ha sido seccionado en un plano casi perpendicular y los anillos parecen como una serie de puntos. 400 X. **b.** Fotomicrografía electrónica de la pared de un sinusoide venoso, que muestra una célula endotelial en un corte longitudinal (*EnC*). El núcleo (*N*) de la célula sobresale hacia la luz (*L*). El material de la lámina basal (***asteriscos***) tiene la misma apariencia homogénea tal como se ve en la microscopía electrónica en otros sitios, pero se distribuye en estructuras anulares en vez de la capa o lámina plana. Asimismo, su ubicación y plano de corte corresponden al material reactivo a la plata y de aspecto punteado del panel superior. 25 000 X.

es habitual el uso de los términos **lámina basal** o **lámina externa**.

La lámina basal contiene moléculas que se unen para formar una estructura laminar.

Los análisis de láminas basales derivadas de los epitelios en muchos sitios (glomérulo renal, pulmón, córnea, cristalino del ojo) indican que están compuestos por 50 proteínas que pueden ser clasificadas en cuatro grupos: colágenos, lamininas, glucoproteínas y proteoglucanos. Las células epiteliales y otros tipos celulares que poseen una lámina externa sintetizan y segregan estas proteínas.

- **Colágenos**. Hay al menos tres tipos de colágenos presentes en la lámina basal, que son sólo una parte de los 28 tipos que hay aproximadamente en el cuerpo humano. El principal componente que comprende el 50 % de todas las proteínas de la lámina basal es el **colágeno tipo IV**. En la próxima sección, se describen las características y función del colágeno tipo IV como formador de la estructura de la lámina basal. La presencia de diferentes isoformas de colágeno tipo IV provee especificidad a la lámina basal asociada con diferentes tejidos. También se encuentran en la lámina basal dos tipos de colágenos no fibrilares, son los denominados **colágeno tipo XV y XVIII**. EL colágeno tipo XV desempeña un papel importante en la estabilización de la estructura de la lámina externa en las células musculares del esqueleto y cardíacas, mientras que el colágeno tipo XVIII está principalmente presente en la lámina basal vascular y epitelial y se cree que participa en la angiogénesis. Además, el **colágeno tipo VII** forma fibrillas de anclaje que unen la lámina basal con la lámina reticular subyacente (que se describe más adelante).

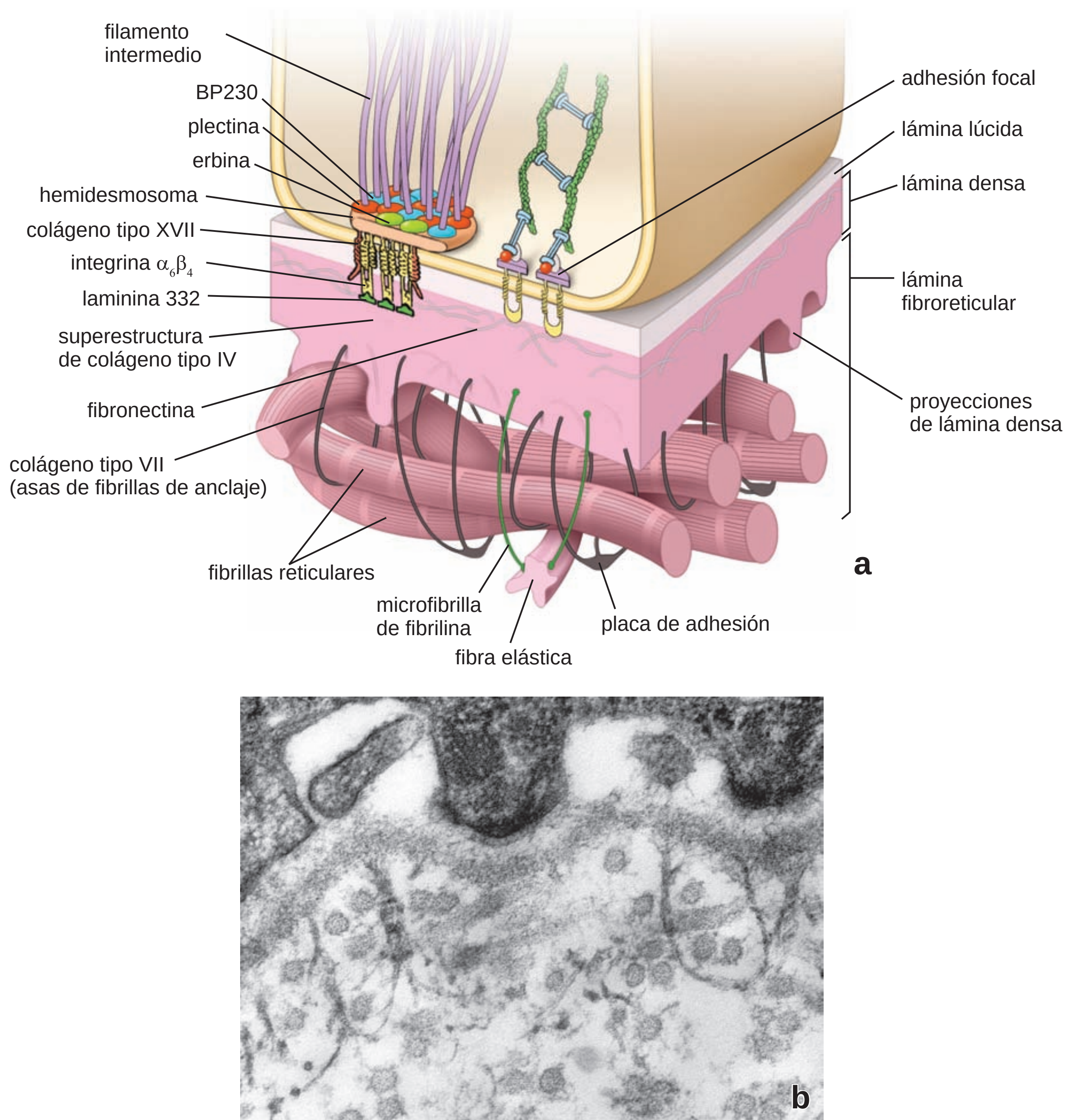


FIGURA 5-34 ▲ Diagrama esquemático y fotomicrografía electrónica de la región basal de una célula epitelial. a. Este diagrama muestra los componentes celulares y extracelulares que brindan adhesión entre las células epiteliales y el tejido conjuntivo subyacente. En el lado de la lámina basal en contacto con el tejido conjuntivo, las fibrillas de anclaje se extienden desde la lámina basal hasta las fibrillas de colágeno (reticulares) del tejido conjuntivo, lo que proporciona adhesión estructural al sitio. En el lado epitelial, la laminina (***verde***), el colágeno XVII (***rojo***) y las integrinas (***amarillo***) están presentes en la lámina lúcida y en la lámina densa y brindan adhesión entre la lámina basal y las placas de adhesión intracelular de los hemidesmosomas. **b.** Esta fotomicrografía electrónica de gran amplificación de piel humana muestra la porción basal de células epiteliales y su lámina basal subyacente. El espacio electrolúcido, es decir, la lámina lúcida ubicada justo por debajo de la membrana celular basal, está ocupado por filamentos de anclaje formados por laminina y moléculas de colágeno tipo XVII. Los filamentos de anclaje son responsables de adherir la membrana celular basal a la lámina basal. Las fibras en asas originadas en la lámina basal corresponden a las fibrillas de anclaje de colágeno tipo VII que unen la lámina basal con las fibras reticulares (colágeno tipo III) y con placas de adhesión ubicadas en la matriz extracelular. 200 000 X. (Cortesía de Douglas R. Keene).

- **Lamininas**. Estas moléculas glucoproteicas en forma de cruz (de 140 kDa a 400 kDa) están compuestas por tres cadenas polipeptídicas. Son indispensables para iniciar el armado de la lámina basal. Las lamininas poseen sitios de unión para diferentes **receptores de integrina** en la región basal de las células epiteliales suprayacentes. Participan en muchas **interacciones célula-matriz extracelular**. También cumplen funciones vinculadas al desarrollo, diferenciación y remodelado del epitelio. Hay aproximadamente 15 variaciones distintas de moléculas de laminina.
- **Entactina/nidógeno.** Esta glucoproteína pequeña (150 kDa) sulfatada y con forma de varilla sirve como vínculo entre la **laminina** y la **red de colágeno tipo IV** en casi todas las láminas basales. Cada molécula de entactina está organizada en distintas regiones que enlazan el calcio, respaldan la adhesión celular, promueven el quimiotactismo y la fagocitosis de los neutrófilos e interaccionan con la laminina, el perlecano, la fibronectina y el colágeno tipo IV.
- **Proteoglucanos**. Es probable que la mayor parte del volumen de la lámina basal sea atribuible a su contenido de

proteoglucanos. Los proteoglucanos consisten en un **centro de proteína** al que se unen **cadenas laterales de heparán sulfato** (p. ej., perlecano, agrina), **condroitín sulfato** (p. ej., bamacano) o **dermatán sulfato**. Debido a su carácter altamente aniónico, estas moléculas están muy hidratadas. Poseen una **gran carga negativa**, lo que sugiere que los proteoglucanos desempeñan un importante papel en la regulación del paso de iones a través de la lámina basal. El proteoglucano de heparán sulfato más común encontrado en toda las láminas basales es el **perlecano** (400 kD), una molécula grande de múltiples regiones. Este proteoglucano provee enlaces cruzados adicionales a la lámina basal mediante su unión a la laminina, el colágeno tipo IV y la entactina/nidógeno. La **agrina** (500 kDa) es otra molécula importante que está casi con exclusividad en la membrana basal glomerular del riñón. Cumple una función destacada en la filtración renal y en las interacciones célula-matriz extracelular.

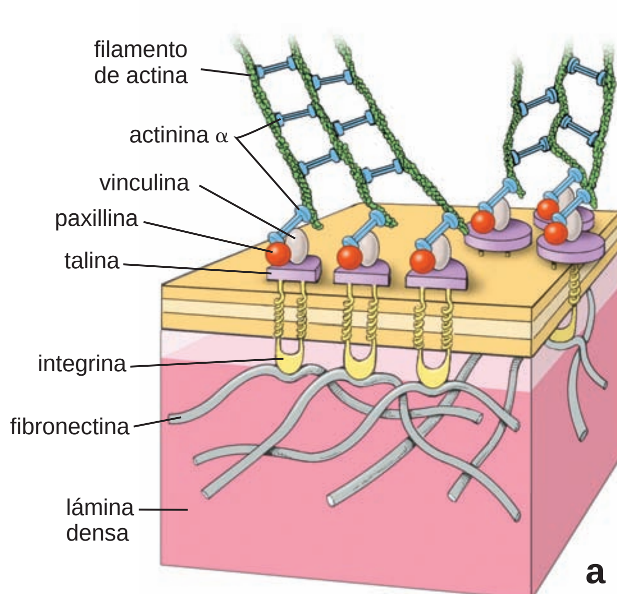
La estructura molecular del colágeno tipo IV determina su papel en la formación de la supraestructura reticular de la lámina basal.

La **molécula de colágeno tipo IV** es similar a la de otros colágenos porque contiene tres cadenas de polipéptidos. Cada cadena tiene un **dominio aminoterminal** corto **(dominio 7S)**, un **dominio helicoidal colagenoso** intermedio largo (que interacciona con las dos cadenas restantes en la molécula completamente armada) y un **dominio carboxiterminal globular no colagenoso (dominio NC1)**. Las seis cadenas conocidas de las moléculas del colágeno tipo IV (α1 a α6) forman tres conjuntos de moléculas helicoidales triples denominadas protómeros de colágeno. Se denominan protómeros [α1(IV)]2α2(IV); α3(IV)α4(IV)α5(IV) y [α5(IV)]2α6(IV) (v. tabla 6-2).

El armado de los protómeros comienza cuando los tres dominios NC1 se unen para formar un **trímero NC1** (fig.5-30). El siguiente paso en el armado de la estructura de la lámina basal es la formación de **moléculas diméricas de colágeno tipo IV**. Esto se logra cuando dos trímeros NC1 interaccionan para generar un **hexámero NC1**. A continuación se unen cuatro dímeros en la región del dominio 7S para formar un tetrámero. El dominio 7S del tetrámero (denominado caja 7S) determina la geometría del tetrámero. Finalmente, se forma la **estructura de colágeno tipo IV** cuando otros tetrámeros de colágeno interaccionan entre sí extremo con extremo. Esta estructura forma la supra estructura de la lámina basal. El armado de esta supra estructura está determinado genéticamente. Las que contienen protómeros [α1(IV)]2α2(IV) se encuentran en todas las láminas basales. Aquellas que contienen protómeros α3(IV)α4(IV)α5(IV) aparecen sobre todo en los riñones y los pulmones, mientras que las provistas de protómeros [α5(IV)]2α6(IV) están restringidas a la piel, el esófago y la cápsula de Bowman en los riñones.

El autoensamblaje de la lámina basal comienza con la polimerización de lamininas en la región celular basal y la interacción con la supraestructura de colágeno tipo IV.

Los componentes de la lámina basal se ensamblan en un **proceso de autoarmado** para formar una estructura laminar. Tanto el colágeno tipo IV como las lamininas dan comienzo a este proceso. La secuencia primaria de estas moléculas contiene información para su autoarmado (otras moléculas de la lámina basal son incapaces de formar estructuras laminares



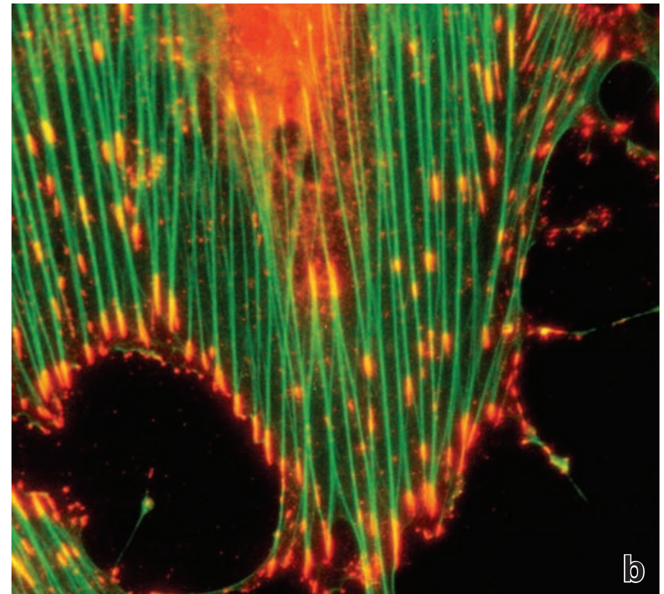


FIGURA 5-35 ▲ Estructura molecular de las adhesiones focales. a. Diagrama que muestra la organización molecular de las adhesiones focales. En el lado citoplasmático, obsérvese la organización de diferentes proteínas que se unen a la actina. Estas proteínas interactúan con las integrinas, que son las proteínas transmembrana cuyas regiones extracelulares se unen a las proteínas de la matriz extracelular (p. ej., fibronectina). **b.** Esta imagen se obtuvo de un microscopio fluorescente y muestra células cultivadas en una superficie cubierta de fibronectina teñidas con faloidina fluorescente para visualizar los filamentos de actina (fibras de estrés) en verde. A continuación, utilizando técnicas de inmunofluorescencia indirecta, se observaron adhesiones focales con anticuerpo primario monoclonal contra fosfotirosinas y se detectaron con anticuerpo secundario marcado con rodamina (*rojo*). La fosfotirosina es un producto de la reacción de la tirosina cinasa en la cual esta enzima fosforila residuos de tirosina de las proteínas asociadas. La tirosina cinasa está estrechamente asociada con las moléculas de adhesión focal, de manera que la región donde se forman las adhesiones focales se marca de rojo. Nótese la relación de adhesiones focales y los filamentos de actina en la periferia de la célula. 3 000 X. (Cortesía del Dr. Keith Burridge).

por sí mismas). Los estudios que utilizan líneas celulares han demostrado que el primer paso en el autoensamblaje de la lámina basal es la polimerización dependiente de calcio de las moléculas de laminina en la superficie celular basal (fig. 5-31). Las moléculas de adhesión celular (integrinas) contribuyen a este proceso. Al mismo tiempo, la supra estructura de colágeno tipo IV se asocia con los polímeros de laminina. Estas dos estructuras se unen primariamente por puentes de entactina-nidógeno y son aseguradas de forma adicional por otras proteínas (perlecano, agrina, fibronectina, etc.). La estructura de colágeno tipo IV y lamininas provee al sitio de otras moléculas de lámina basal que interactúan y forman una lámina basal completamente funcional.

Bajo la lámina basal existe una capa de fibras reticulares.

Aún no hay acuerdo sobre el grado en que la lámina basal vista con el ME se corresponde con la estructura descrita como membrana basal en la microscopía óptica. Algunos investigadores sostienen que la **membrana basal** incluye no sólo la **lámina basal** sino también una capa secundaria de pequeñas unidades fibrilares de **colágeno tipo III (fibras reticulares)** que forman la lámina reticular. La lámina reticular como tal pertenece al tejido conjuntivo y no es un producto del epitelio. Se solía considerar que la lámina reticular era el componente que reaccionaba con plata mientras los polisacáridos de la lámina basal y la sustancia fundamental asociada con las fibras reticulares eran los componentes teñidos con la técnica de reacción de PAS. Sin embargo, se pueden elaborar argumentos convincentes que respaldan la reacción positiva de la lámina basal tanto al PAS como a la plata en varios sitios. En los glomérulos renales normales, por ejemplo, no existen fibras colágenas (reticulares) asociadas con la lámina basal de las células epiteliales (fig. 5-32) aunque se obtengan resultados positivos con ambas técnicas mencionadas. También en el bazo, donde la lámina basal de los sinusoides venosos forma un patrón único de bandas anulares, en lugar de una capa similar a una vaina alrededor del vaso, las imágenes que se ven con las técnicas de PAS y de impregnación argéntica, así como con el ME (fig. 5-33), concuerdan con exactitud.

Varias estructuras son responsables de la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente.

En el lado opuesto de la lámina basal, el lado del tejido conjuntivo, varios mecanismos brindan adhesión entre la lámina basal y el tejido conjuntivo subyacente:

- Las **fibrillas de anclaje** (colágeno tipo VII), en general, están asociadas estrechamente con los hemidesmosomas. Se extienden desde la lámina basal hasta las estructuras denominadas **placas de adhesión** en la matriz del tejido conjuntivo o describen asas para retornar a la lámina basal (fig. 5-34). Las fibrillas de anclaje atrapan **fibras de colágeno tipo III** (reticulares) en el tejido conjuntivo subyacente, lo cual asegura un anclaje epitelial firme. Las fibrillas de anclaje son cruciales para la función de las uniones adherentes; las mutaciones producidas en el gen que codifica el colágeno VII producen **epidermólisis ampollar distrófica**: una enfermedad cutánea hereditaria caracterizada por la generación de ampollas, en la cual el epitelio se desprende por debajo de la membrana basal.
- Las **microfibrillas de fibrilina** tienen un diámetro de 10 nm a 12 nm y fijan la lámina densa a las fibras elásticas. Las microfibrillas de fibrilina son conocidas por tener propiedades elásticas. Una mutación en el gen que codifica

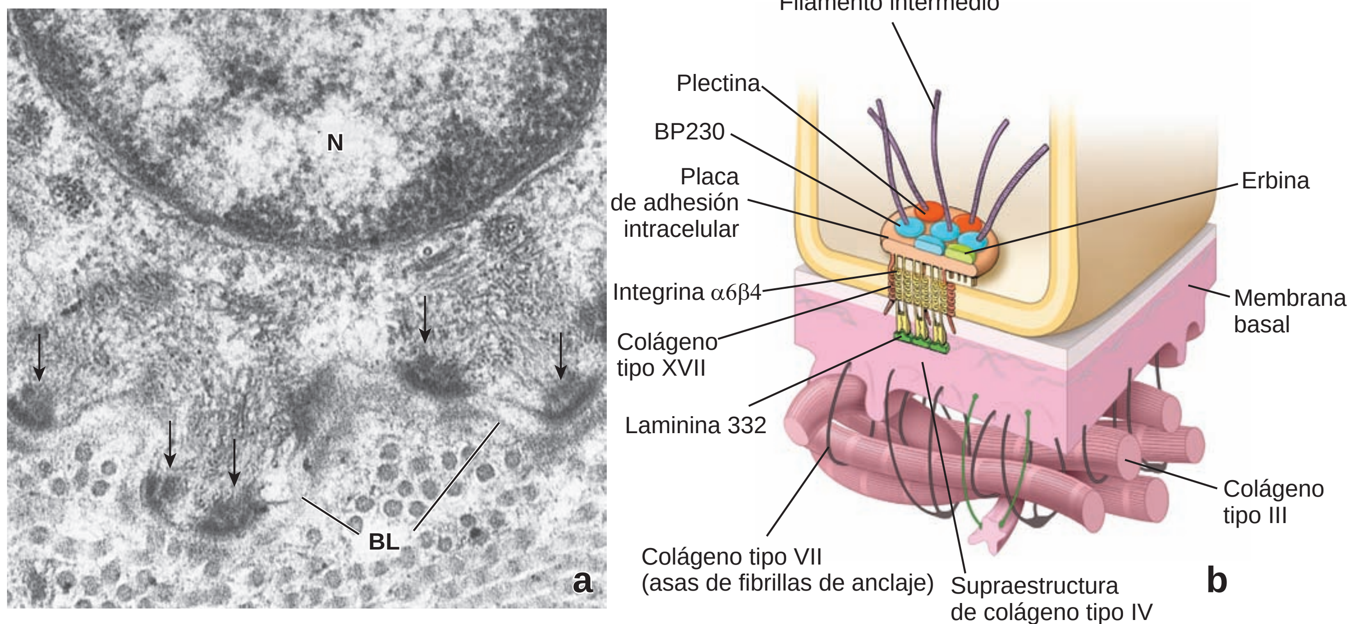


FIGURA 5-36 ▲ Estructura molecular del hemidesmosoma. a. Fotomicrografía electrónica de la región basal de una célula epitelial gingival. Por debajo del núcleo (*N*), los filamentos intermedios convergen hacia las placas de adhesión intracelulares (*flechas*) de los hemidesmosomas. Por debajo de la membrana plasmática se encuentran la lámina basal (*BL*) y las fibrillas de colágeno (reticulares) del tejido conjuntivo (la mayoría de las cuales están cortadas transversalmente). 40 000 X. **b.** Diagrama que muestra la organización molecular de un hemidesmosoma. La placa de adhesión intracelular está asociada con las moléculas de adhesión transmembrana como la familia de las integrinas y el colágeno transmembrana tipo XVII, y contiene plectina, BP230 y erbina. Obsérvese que los filamentos intermedios parecen originarse o terminar en la placa de adhesión intracelular. Las porciones extracelulares de las integrinas se enlazan con la laminina 332 y el colágeno tipo IV. Con la ayuda de las fibrillas de anclaje (colágeno tipo VII), la laminina y la integrina, la placa de adhesión está fijada a las fibras reticulares (colágeno tipo III) de la matriz extracelular.

la fibrilina (FBN1) causa el **síndrome de Marfan** y otros trastornos relacionados con el tejido conjuntivo.
- Las **proyecciones bien definidas de la lámina densa** sobre el lado del tejido conjuntivo interactúan directamente con la lámina reticular para formar un sitio de fijación adicional con el colágeno tipo III.

La variedad de funciones de la lámina basal se fundamenta en una red de proteínas interconectadas.

En los últimos años, la **lámina basal** ha sido reconocida como un regulador importante del comportamiento celular y no sólo un simple elemento estructural del tejido epitelial. Se han identificado moléculas órgano-específicas en la lámina basal. Si bien desde el punto de vista morfológico todas las láminas basales parecen similares, su composición molecular y funciones son específicas en cada tejido. En la actualidad, se atribuyen las siguientes funciones a la lámina basal.

- **Adhesión estructural**. Como ya se mencionó, la lámina basal sirve como una estructura intermediaria en la adhesión de células al tejido conjuntivo adyacente. Las células epiteliales están adheridas a la lámina basal por uniones célula-matriz extracelular, y la lámina basal se adhiere al tejido conjuntivo subyacente mediante fibrillas de anclaje y microfibrillas de fibrilina.

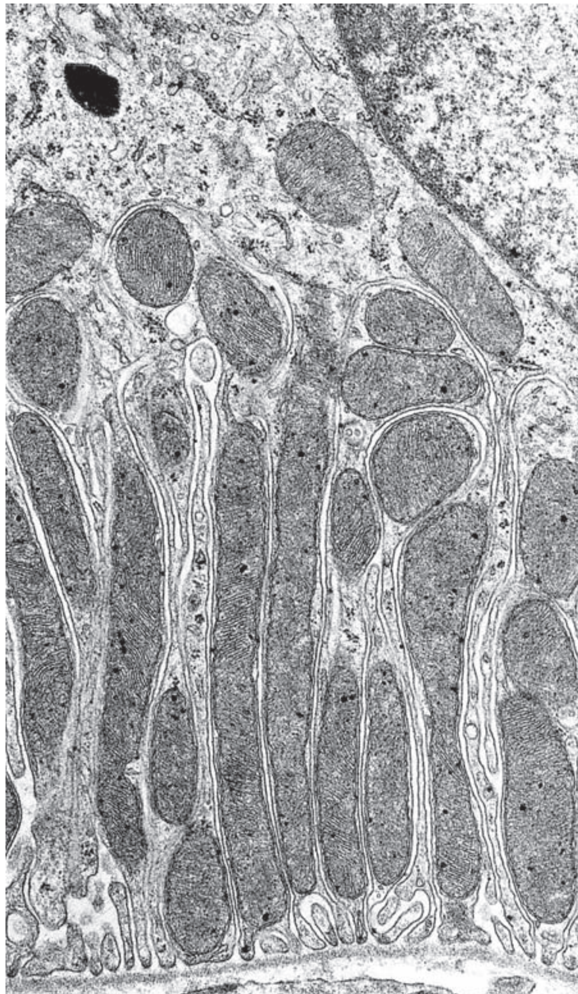


FIGURA 5-37 ▲ Repliegues basales. Fotomicrografía electrónica de la región basal de una célula de un túbulo renal que muestra pliegues internos de la membrana plasmática. Obsérvese la mitocondria alineada. Los repliegues de células adyacentes resultan en las interdigitaciones del citoplasma entre las dos células. 25 000 X.

- **Compartimentalización**. Desde el punto de vista estructural, las láminas basal y externa separan o aíslan el tejido conjuntivo de los tejidos epitelial, nervioso y muscular. El tejido conjuntivo, incluidos todos sus tejidos especializados, como el óseo y cartilaginoso (con excepción del tejido adiposo, ya que sus células poseen una lámina externa), puede considerarse como un solo compartimento continuo. En cambio, los epitelios, los músculos y los nervios están separados del tejido conjuntivo adyacente mediante láminas basales o láminas externas. Para que cualquier sustancia se pueda mover de un tejido a otro (p. ej., de un compartimento a otro) debe atravesar dicha lámina.
- **Filtración**. El movimiento de las sustancias desde el tejido conjuntivo y hacia él, se regula en parte por la lámina basal, en gran medida por cargas iónicas y
- **Espacios integrales**. La filtración está bien caracterizada en el riñón, donde el filtrado plasmático tiene que atravesar las láminas basales compuestas de capilares y células epiteliales adyacentes para alcanzar el espacio urinario dentro del corpúsculo renal.
- **Armazón tisular**. La lámina basal sirve de guía o estructura durante la regeneración. Las nuevas células formadas o las evaginaciones celulares en crecimiento utilizan la lámina basal que permanece después de la destrucción celular, con lo que se contribuye a mantener, de esta manera, la constitución original del tejido. Por ejemplo, cuando ocurre una lesión en los nervios, un axón en crecimiento establecerá nuevas uniones neuromusculares sólo si la lámina exterior permanece intacta después de la lesión. Las láminas basales también permiten que las células migren en condiciones fisiológicas, pero actúan como barreras contra la invasión de células tumorales.
- **Regulación y señalización**. Muchas moléculas que residen en la lámina basal interactúan con los receptores de la superficie celular, lo que ejerce un efecto en el comportamiento de la célula epitelial durante la morfogénesis, el desarrollo fetal y la cicatrización de heridas por medio de la regulación de la forma, proliferación, diferenciación y movilidad de la célula, así como de la expresión génica y la apoptosis. Por ejemplo, se ha establecido hace poco que la lámina basal de las células endoteliales participa en la regulación de la angiogénesis tumoral.

Uniones célula-matriz extracelular

La organización de las células en el epitelio depende del soporte que brinda la matriz extracelular sobre la que descansa la superficie basal de cada célula. Las **uniones adherentes** mantienen la integridad morfológica de la interfaz del epitelio y tejido conjuntivo. Las principales uniones adherentes son:

- las **adhesiones focales** que fijan los filamentos de actina del citoesqueleto en la membrana basal y
- los **hemidesmosomas** que fijan los filamentos intermedios del citoesqueleto en la membrana basal.

Además, las proteínas transmembrana ubicadas en la región celular basal (principalmente relacionadas con la familia

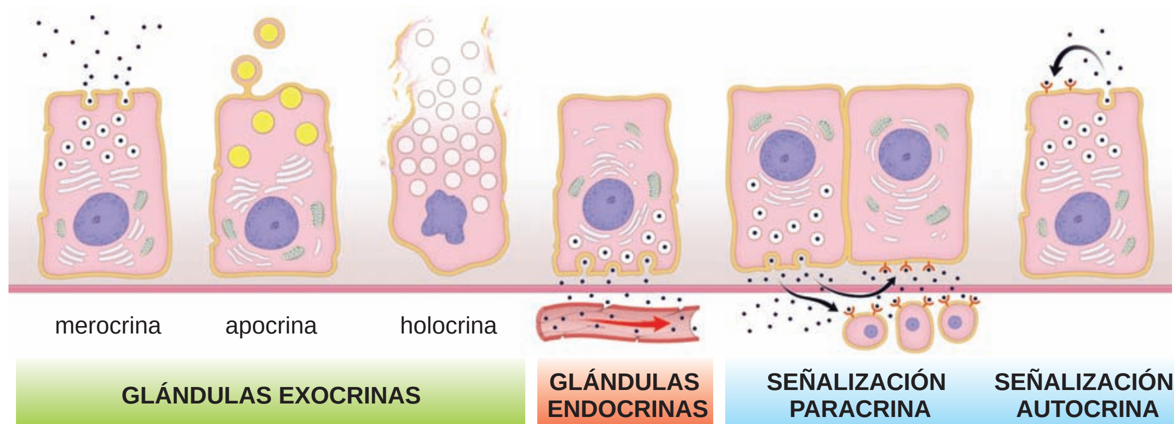


FIGURA 5-38 ▲ Tipos de glándulas y su mecanismo de secreción. Este diagrama muestra dos tipos de glándulas (exocrina y endocrina) y dos tipos de mecanismos de señalización (paracrina y autocrina) utilizados para modificar el comportamiento de las células vecinas. Obsérvese que los tres tipos básicos de secreciones se observan en células de las glándulas exocrinas. La secreción merocrina es la más común e incluye exocitosis del contenido vesicular en la membrana celular apical. El mejor ejemplo de secreción holocrina que causa desintegración de las células secretoras se observa en las glándulas sebáceas de los folículos pilosos, mientras la secreción apocrina se observa mejor en las células de las glándulas mamarias que segregan gotas de lípidos hacia la leche.

de las moléculas de adhesión denominadas integrinas) interactúan con la lámina basal.

Las adhesiones focales crean un enlace dinámico entre el citoesqueleto de actina y las proteínas de la matriz extracelular.

Las **adhesiones focales** forman un enlace estructural entre el citoesqueleto de actina y las proteínas de la matriz extracelular. Son responsables de fijar largos haces de filamentos de actina (fibras de estrés) a la lámina basal (fig. 5-35a). Las adhesiones focales desempeñan un papel importante durante los **cambios dinámicos** que ocurren en las células epiteliales (p. ej., migración de las células epiteliales en la reparación de heridas). El remodelado coordinado del citoesqueleto de actina y la formación y el desmantelamiento controlados de las adhesiones focales brindan las **bases moleculares para la migración** celular. Las adhesiones focales también se encuentran en otras células no epiteliales, como los fibroblastos y las células musculares lisas.

En general, las **adhesiones focales** consisten en una cara citoplasmática con la cual están enlazados los **filamentos de actina**, una región transmembrana de conexión y una faz extracelular que se une a las proteínas de la matriz extracelular.

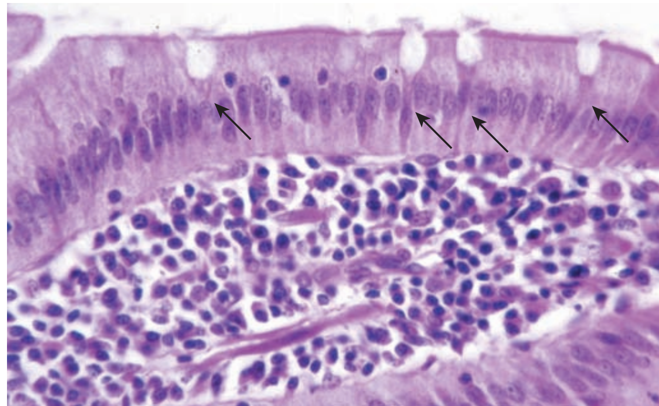


FIGURA 5-39 ▲ Glándulas unicelulares. Fotomicrografía del epitelio intestinal que muestra células caliciformes individuales (*flechas*) dispersas entre las células absorbentes. Cada célula caliciforme puede ser considerada una glándula unicelular – el tipo más simple de glándula exocrina. 350 x.

La principal familia de proteínas transmembrana que intervienen en las adhesiones focales es la de las **integrinas** que se concentran en cúmulos en las regiones donde pueden detectarse las uniones. En la cara citoplasmática, las integrinas interactúan con las **proteínas fijadoras de actina** (actinina α, vinculina, talina, paxilina), al igual que con varias proteínas reguladoras, como la **cinasa** o la **tirosina cinasa de adhesión focal** (fig. 5-35b). En el lado extracelular, las integrinas se unen a las glucoproteínas de la matriz extracelular, en general, laminina y fibronectina.

Las adhesiones focales desempeñan un papel importante en la percepción y en la transmisión de señales desde el medio extracelular hacia el interior de la célula.

Las **adhesiones focales** también son sitios importantes de **percepción** y de **transducción de señales**. Son capaces de detectar fuerzas contráctiles o cambios mecánicos en la matriz extracelular y convertirlos en señales bioquímicas. Este fenómeno, conocido como **mecanosensibilidad**, permite que las células alteren sus funciones mediadas por la adhesión en respuesta a los estímulos mecánicos externos. Las integrinas transmiten esas señales al interior de la célula, donde afectan la migración, la diferenciación y el crecimiento celulares. Estudios recientes indican que las proteínas de adhesión focal también sirven como un punto común de ingreso para las señales causadas por la estimulación de varias clases de receptores del factor de crecimiento.

Los hemidesmosomas aparecen en los epitelios que necesitan una adhesión fuerte y estable al tejido conjuntivo.

Se puede encontrar una variante de la unión adherente similar al desmosoma en ciertos epitelios sujetos a la abrasión y las fuerzas mecánicas de cizallamiento que tienden a separar el epitelio del tejido conjuntivo subyacente. Este fenómeno es de típica aparición en la córnea, la piel y la mucosa de la cavidad oral, esófago y vagina. En estos sitios, parece que estuviera presente medio desmosoma, de ahí el nombre de hemidesmosoma. Los **hemidesmosomas** se encuentran en la **superficie celular basal** donde proporcionan mayor adhesión a la lámina basal (fig. 5-36a). Cuando se examina con el ME, el hemidesmosoma exhibe una **placa de adhesión intra-**

TABLA 5-5 Clasificación de glándulas multicelulares

	Clasificación	Ubicación típica	Características
Glándulas Simples	**Tubular Simple**	Intestino grueso: glándulas del colon	La porción secretora de la glándula es un tubo recto formado por las células secretoras (células caliciformes).
	Tubular simple enrollada	Piel: glándulas sudoríparas ecrinas	La porción secretora es una estructura tubular enrollada que está ubicada en la profundidad de la dermis.
	Tubular simple ramificada	Estómago: glándulas mucosas del píloro Útero: glándulas endometriales	Las glándulas tubulares ramificadas con una porción secretora ancha están formadas por las células secretoras y producen una secreción mucosa viscosa.
	Acinosa simple	Uretra: glándulas parauretrales y periuretrales	Las glándulas acinosas simples se desarrollan como una evaginación del epitelio de transición y están formadas por una capa simple de células secretoras.
	Acinosa ramificada	Estómago: glándulas mucosas del cardias Piel: glándulas sebáceas	Las glándulas acinosas ramificadas con porciones secretoras están formadas por células que secretan moco; un solo conducto corto se abre directamente en la luz.
Glándulas Compuestas	**Tubular compuesta**	Duodeno: glándulas submucosas de Brunner	Las glándulas tubulares compuestas con porciones secretoras enrolladas están ubicadas en la profundidad de la submucosa del duodeno
	Acinosa compuesta	Páncreas: porción exocrina	Las glándulas acinosas compuestas con unidades secretoras con forma alveolar están formadas por células serosas piramidales
	Tubuloacinosa compuesta	Glándulas salivares submandibulares	Las glándulas tubuloacinosas compuestas pueden tener unidades secretoras tubulares ramificadas mucosas y unidades secretoras acinosas ramificadas serosas; tienen casquetes serosos (semilunas)

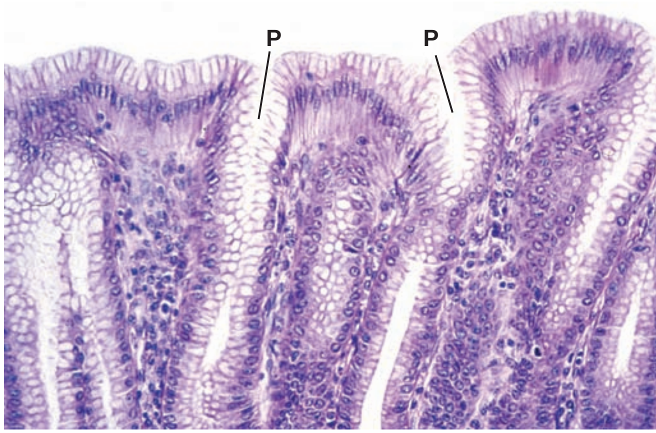


FIGURA 5-40 ▲ Células superficiales mucosas del estómago. Fotomicrografía de la superficie del estómago. Las células epiteliales que recubren la superficie son todas células mucosas como lo son las células que recubren las fosas gástricas (*P*). Las células de la fosa gástrica forman glándulas tubulares simples. 260 X.

celular en el lado citoplasmático de la membrana plasmática basal. La composición proteica de esta estructura es similar a la de la placa de desmosoma, ya que contiene una familia de proteínas **similar a las desmoplaquinas** capaces de fijar los filamentos intermedios del citoesqueleto. Las tres proteínas principales que han sido identificadas en la placa son:

- La **plectina** (450 kDa) que forma enlaces cruzados con los filamentos intermedios y los une a la placa de adhesión hemidesmosómica. Estudios recientes indican que la plectina también interactúa con los microtúbulos, los filamentos de actina y la miosina II. Por lo tanto, la plectina realiza uniones puente e integra todos los elementos del citoesqueleto.
- La proteína **BP 230** (230 kDa) fija los filamentos intermedios a la placa de adhesión intercelular. La falta de proteína BP 230 funcional causa el penfigoide ampollar, una enfermedad caracterizada clínicamente por la formación de ampollas. En las personas que padecen esta enfermedad, se detecta una concentración elevada de anticuerpos dirigidos contra los componentes del hemidesmosoma, incluidos los anticuerpos contra BP 230 y el colágeno tipo XVII. Por esta razón, la BP 230 recibe el nombre de **antígeno 1 del penfigoide ampollar (BPAG1)** y la molécula de colágeno tipo XVII se llama **antígeno 2 del penfigoide ampollar (BPAG2)** o **BP 180**.
- La **erbina** (180 kDa) media la asociación de la BP 230 con las integrinas

En contraste con el desmosoma, cuyas proteínas transmembrana pertenecen a la familia de las cadherinas, dependientes de calcio, la mayoría de las proteínas transmembrana encontradas en el **hemidesmosoma** pertenecen a la **clase de receptores de la matriz celular denominados integrinas**. Estas incluyen:

- **Integrina** $\alpha_4\beta_6$, una molécula heterodimérica que contiene dos cadenas de polipéptidos. Su dominio extracelular ingresa en la lámina basal e interactúa con la supra estructura del colágeno tipo IV que contiene lamininas (laminina332), entactina/nidógeno o perlecano. En la superficie extracelular del hemidesmosoma, moléculas de

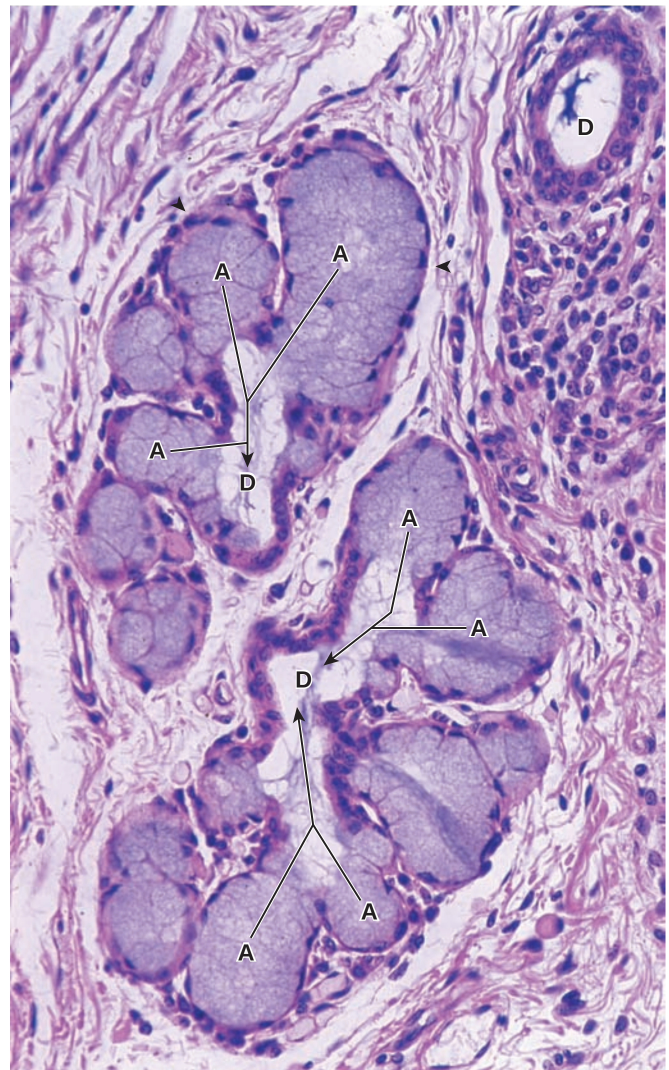


FIGURA 5-41 ▲ Glándulas compuestas mucosas. Fotomicrografía que muestra dos pequeños lóbulos de una glándula mucosa asociada a la laringe. Cada una muestra el comienzo de un conducto (D) en el cual se segrega mucina (*flechas*). Las células secretoras individuales que forman el ácino (*A*) son difíciles de definir. Sus núcleos (puntas de flecha) son planos y se ubican en la porción basal de la célula, una característica típica de las glándulas mucosas. El citoplasma está lleno de mucina retenida durante la preparación del tejido y aparece teñida. 350 X.

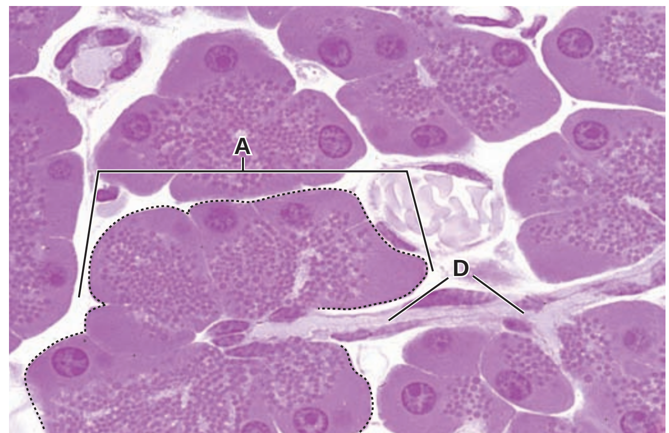


FIGURA 5-42 ▲ Glándulas compuestas serosas. Fotomicrografía del acino pancreático (A; delimitado por la *línea de puntos*) con su conducto excretor (*D*). Los pequeños objetos redondeados dentro de las células acinares representan los gránulos de zimógeno, precursor del material de secreción almacenado. 320 X.

CUADRO 5-5 Consideraciones funcionales: membranas mucosas y serosas

En dos ubicaciones generales, el **epitelio de revestimiento** y su **tejido conjuntivo** subyacente son considerados una unidad funcional denominada membrana. Los dos tipos de membrana son **membrana mucosa** y **membrana serosa**. El término *membrana* como sele utiliza aquí no debe ser confundido con las membranas biológicas de las células, ni deben la designaciones *mucosa* y *serosa* confundirse con la naturaleza de la secreción, a diferencia de lo que se comentó antes en el texto.

La **membrana mucosa**, también denominada **mucosa**, recubre las cavidades que se comunican con el exterior del organismo, a saber, el tubo digestivo, las vías respiratorias y las vías genitourinarias. Consiste en un epitelio de superficie (con o sin glándulas), un tejido conjuntivo de sostén denominado **lámina propia**, una membrana basal que separa el epitelio de la lámina propia y, a veces, una capa de músculo liso denominada capa **muscular de la mucosa** como la capa más profunda.

La **membrana serosa**, también denominada **serosa**, recubre las cavidades peritoneal, pericárdica y pleural. Estas cavidades se describen generalmente como cavidades cerradas del organismo, aunque en la mujer el peritoneo comunica con el exterior por el tracto genital. Estructuralmente, la serosa consiste en un epitelio de revestimiento, el **mesotelio**, un tejido conjuntivo de sostén y una membrana basal entre ambos. Las membranas serosas no contienen glándulas, pero el fluido sobre su superficie es acuoso.

laminina forman filamentos de anclaje con apariencia de hilos que se extienden desde las moléculas de integrina hasta la estructura de la membrana basal (fig. 5-36b). La interacción entre la laminina332 y la **integrina** $\alpha_4\beta_6$ estabiliza los hemidesmosomas y es esencial para la formación del hemidesmosoma y el mantenimiento de la adhesión epitelial. La mutación de los genes que codifican las cadenas de laminina 332 causa la **epidermólisis ampollar de la unión**, otra enfermedad cutánea hereditaria.

- El **colágeno tipo XVII (BPAG2, BP 180)** es una molécula transmembrana (180 kDa) que regula la expresión y función de la laminina. En modelos experimentales, el colágeno tipo XVII inhibe la migración de células endoteliales durante la angiogénesis y regula la migración de queratinocitos en la piel (v. fig. 5-36b).
- La **CD151** (32 kDa) es una glucoproteína que participa en la acumulación de receptores de integrina para facilitar las interacciones célula-matriz extracelular.

A pesar de la similitud de los nombres, los términos *filamentos de anclaje* y *fibrillas de anclaje* no describen la misma estructura. Los **filamentos de anclaje** están formados principalmente por **laminina** y moléculas de **colágeno tipo XVII** y fijan la membrana basal de las células epiteliales a la lámina basal subyacente. Las **fibrillas de anclaje** están formadas por **colágeno tipo VII** y fijan la lámina basal en las fibras reticulares subyacentes (v. pág. 152).

Repliegues de la membrana celular basal

Muchas células que transportan líquidos tienen **repliegues** en la **superficie celular basal** que aumentan la superficie de la región celular basal, lo cual permite que haya más proteínas transportadoras y conductos. Los repliegues son notables en las células que participan en el transporte activo de iones (p. ej., en los túbulos renales proximales y distales; fig. 5-37) y en ciertos conductos excretores de las glándulas salivares. Además, las mitocondrias están concentradas generalmente en este sitio basal para satisfacer los requerimientos de energía para el transporte activo. Las mitocondrias suelen estar orientadas en sentido vertical dentro de los pliegues. La orientación de las mitocondrias, combinada con los repliegues de la membrana celular basal, da como resultado una apariencia estriada de la región basal de la célula cuando se observa con el microscopio óptico. Debido a este fenómeno, los conductos excretores de las glándulas salivales que poseen estas células se denominan **conductos estriados**.

 GLÁNDULAS

Normalmente las glándulas se clasifican en dos grupos principales, de acuerdo con la manera en que sus productos son liberados (fig. 5-38):

- Las **glándulas exocrinas** secretan sus productos en una superficie en forma directa o a través de conductos o tubos epiteliales que están conectados a la superficie. Los conductos pueden transportar el material de secreción sin alterar su composición ó pueden modificarlo al concentrarlo ó al adicionar ó reabsorber sustancias.
- Las **glándulas endocrinas** no poseen sistema de conductos. Secretan sus productos en el tejido conjuntivo, desde el cual entran al torrente sanguíneo para alcanzar las células diana. Los productos de las glándulas endocrinas se denominan **hormonas**.

En algunos epitelios, las células individuales secretan sustancias que no alcanzan el torrente sanguíneo sino que afectan otras células cercanas. Este tipo de actividad secretora es denominada **señalización paracrina** (v.fig. 5-38). Las células que producen las sustancias paracrinas (células paracrinas) las liberan en la matriz extracelular subyacente. La secreción paracrina tiene un rango muy limitado de señalización; alcanza las células diana por difusión. Por ejemplo, las células endoteliales de los vasos sanguíneos impactan las células vasculares del músculo liso liberando múltiples factores que causan contracción o relajación de la pared vascular.

Además, muchas células secretan moléculas que se unen a receptores en la misma célula que las libera. Este tipo de automensaje se denomina **señalización autocrina** (v. fig. 5-38). Muchas veces, las moléculas de señalización (autocrinas) inician vías de retroalimentación negativas para modular su propia secreción. Este mecanismo de señalización

suele ser utilizado por células del sistema inmunitario e incluye la familia de las moléculas de señalización de las interleucinas.

Las células de las glándulas exocrinas presentan diferentes mecanismos de secreción.

Las células de las glándulas exocrinas tienen tres mecanismos básicos de liberación de sus productos de secreción (v. fig. 5-38):

- **Secreción merocrina**. Los productos de la secreción llegan a la superficie de la célula en **vesículas limitadas por membranas**. Aquí las vesículas se fusionan con la membrana plasmática y vacían su contenido por exocitosis. Este es el mecanismo más común de secreción y, por ejemplo, se le encuentra en las células acinares pancreáticas.
- **Secreción apocrina**. Se libera el producto segregado en la porción apical de la célula, rodeado por una capa delgada de citoplasma cubierto por membrana plasmática. Este mecanismo de secreción se encuentra en la **glándula mamaria lactante** donde es responsable de liberar grandes gotas de lípidos hacia la leche.
- **Secreción holocrina**. El producto de la secreción se acumula dentro de la célula en maduración, la que, que al mismo tiempo, sufre una **muerte celular programada**. Tanto los productos de secreción como los detritos celulares se eliminan hacia la luz de la glándula. Este mecanismo se encuentra en la **glándula sebácea de la piel** y en las **glándulas tarsales (de Meibomio) del párpado**.

Las glándulas exocrinas se clasifican en unicelulares o multicelulares.

Las **glándulas unicelulares** son las más simples en cuanto a estructura. El componente secretor consiste en células individuales distribuidas entre otras células no secretoras. Un típico ejemplo es la **célula caliciforme**, una célula secretora de moco ubicada entre otras células cilíndricas (fig. 5-39). Las células caliciformes se hallan en el revestimiento superficial y en las glándulas del intestino y en ciertos segmentos de las vías respiratorias.

Las **glándulas multicelulares** están compuestas por más de una célula y poseen diversos grados de complejidad. Su estructura permite subclasificarlas de acuerdo con la disposición de las células secretoras (parénquima) y con la presencia o ausencia de ramificación de sus conductos secretores.

La organización más sencilla de una glándula multicelular es una lámina celular en la que cada célula de la superficie es una célula secretora. Por ejemplo, el epitelio que recubre el estómago y las fovéolas, fositas o criptas gástricas, constituye una lámina de células que segregan moco (fig. 5-40).

Otras glándulas multicelulares forman típicamente las invaginaciones tubulares desde la superficie. Los extremos de la glándula contienen las células secretoras; la porción de la glándula que conecta las células secretoras a la superficie hace las veces de conducto. Si el conducto no es ramificado, la glándula se denomina **simple**; si el conducto es ramificado, se denomina **compuesta**. Si la porción secretora tiene forma de tubo, la glándula es **tubular**; si tiene forma de matraz o uva, la glándula es **alveolar o acinar**; si el conducto termina en un saco dilatado, la glándula es **tubuloalveolar.** Las glándulas tubulares pueden ser rectas, ramificadas o enrolladas; las glándulas alveolares pueden ser simples o ramificadas. En el organismo existen diversas combinaciones de conductos y formas glandulares. La tabla 5-5 exhibe la clasificación y descripción de las glándulas exocrinas.

Según el tipo de secreción que producen, las glándulas pueden ser mucosas o serosas.

Las células secretoras de las glándulas exocrinas asociadas con los diversos conductos en el organismo (p. ej., el tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital) con frecuencia se describen como *mucosas*, *serosas* o mixtas.

Las **secreciones mucosas** son viscosas y babosas, mientras que las **secreciones serosas** son acuosas. Las células caliciformes, las células secretoras de las glándulas salivares sublinguales y las células superficiales del estómago son ejemplos de células de secreción mucosa. La índole mucosa de la secreción es consecuencia de la gran glucosilación de la proteína que la conforma con oligosacáridos aniónicos. Los **gránulos de mucinógeno**, el producto de secreción dentro de la célula, son, por lo tanto, **PAS positivos** (v.fig. 5-26a). Sin embargo son solubles en agua y se pierden durante la preparación de rutina del tejido. Por tal motivo, el citoplasma de las células mucosas parece vacío en los cortes de parafina teñidos con H&E. Otra característica de una célula mucosa es que su núcleo suele estar aplanado contra la base de la célula debido a la acumulación de productos de la secreción (fig. 5-41).

En contraste con las células secretoras de moco, las **células serosas** producen secreciones proteicas no glucosiladas o con escasa glucosilación. El núcleo es normalmente redondeado u oval (fig. 5-42). El citoplasma apical suele teñirse intensamente con la eosina si los gránulos secretores se encuentran bien conservados. El citoplasma perinuclear en general aparece basófilo, como consecuencia de un retículo endoplasmático rugoso abundante, característica de las células que sintetizan proteínas.

Las **células serosas** que contienen **acinos** se encuentran en la glándula parótida y el páncreas. Los ácinos de algunas glándulas, como la glándula submandibular, contienen tanto células mucosas como serosas. En la preparación de rutina de los tejidos, las células serosas están más alejadas de la luz del acino y tienen forma de luna creciente o **semiluna** en la periferia del ácino mucoso.



RENOVACIÓN DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

La mayoría de las células epiteliales tienen un tiempo de vida finito menor que el del organismo como un todo.

Los epitelios superficiales y los epitelios de muchas glándulas simples pertenecen a la categoría de **poblaciones celulares de renovación continua**. El ritmo de recambio celular (es decir, la proporción de reemplazo de las células) es característico de un epitelio específico. Por ejemplo, las células que recubren el intestino delgado se renuevan cada 4 a 6 días en los seres humanos. Las células de reemplazo se producen por la actividad mitótica de **células madre adultas** autorrenovables ubicados en sitios denominados **nichos**. En el intestino delgado, los nichos de éstas células adultas se ubican en la porción inferior de las glándulas intestinales. Después migran

y se diferencian en cuatro tipos celulares principales: enterocitos (células de absorción cilíndricas), las células caliciformes (secretoras de moco) y células enteroendocrinas (que regulan y segregan hormonas) continúan su diferenciación y maduración mientras migran por las vellosidades en dirección hacia la superficie de la luz intestinal. La migración de estas células nuevas sigue hasta que alcanzan los extremos de las vellosidades, donde sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz. El cuarto tipo celular, las células de Paneth, migran hacia abajo y habitan en el fondo de la cripta. El **factor de transcripción Math1**, expresado en el epitelio intestinal determina el destino de la célula. Las células destinadas al linaje secretor (es decir, que se diferencian en caliciformes, enteroendocrinas y células de Paneth) tienen un aumento de la expresión de Math1. La inhibición de la expresión de Math1 caracteriza la vía de desarrollo por defecto hacia células intestinales de absorción (enterocitos).

De manera similar, el **epitelio estratificado plano de la piel** se reemplaza casi en su totalidad cada 47 días aproximadamente (v. cap. 15). Las células de la capa basal de la epidermis, denominadas precisamente **estrato basal (germinativo)**, sufren mitosis para hacer efectiva la renovación celular. A medida que se diferencian, las células son empujadas hacia la superficie por nuevas células en la capa basal. Por último, las células se queratinizan y se exfolian. En ambos ejemplos anteriores, se mantiene la estabilidad en el epitelio, y las nuevas células reemplazan a las células exfoliadas en la misma proporción. Los descubrimientos recientes y la generación de **células madre pluripotentes inducidas** (*iPS cells= induced pluripotent stem cells*) de los queratocitos humanos, demuestran que las células adultas somáticas pueden ser reprogramadas en un estado pluripotente mediante la expresión inducida de varios factores de transcripción embrionarios. Las células iPS derivadas de los queratinocitos parecen tener características morfológicas y funcionales idénticas a las de las céulas embrionarias humanos. En el futuro, las células iPS pueden desempeñar un papel importante tanto para el tratamiento celular personalizado (recombinación homóloga en células madre y transplante) como para la generación de modelos de enfermedades. Esto incluye la generación de células iPS de la epidermis del paciente, que puede ser diferenciada *in vitro* en tipos de células afectadas por la enfermedad y valorada para estimar su respuesta a los tratamientos con fármacos nuevos.

En otros epitelios, en particular en glándulas más complejas, las células individuales pueden vivir durante un largo tiempo, y la división celular es rara una vez que alcanzan el estado de madurez. Estas células epiteliales son características de **poblaciones celulares estables** en las que existe actividad mitótica relativamente menor, como en el hígado. Sin embargo, la pérdida de cantidades importantes de tejido hepático por traumatismo físico o destrucción tóxica aguda, se recupera mediante una activa proliferación de células hepáticas sanas. En esencia, el tejido hepático se regenera por la actividad mitótica estimulada del tejido hepático sano.



Puntos esenciales
Tejido epitelial

GENERALIDADES DE LAS ESTRUCTURAS EPITELIALES

- El **epitelio** es un tejido avascular que tapiza las superficies del cuerpo, reviste las cavidades corporales y forma glándulas. Crea una barrera entre el medio externo y el tejido conjuntivo subyacente.
- Las **células epiteliales** poseen tres principales características: Están dispuestas muy cerca unas de otras y se adhieren entre sí por medio de **uniones intercelulares** específicas; tienen polaridad funcional y morfológica (las diferentes funciones se asocian con las regiones apical, lateral y basal) y su superficie basal está adherida a una **membrana basal** subyacente.

CLASIFICACION DE EPITELIO

- El **epitelio** que tiene un solo estrato celular de grosor y descansa sobre la membrana basal se denomina **epitelio simple**. Las células de los epitelios simples varían en altura y ancho (planas, cúbicas y cilíndricas).
- Los epitelios que poseen dos o más estratos de células de grosor se denominan **epitelios estratificados**. La forma de las células sobre la superficie libre determina su clasificación.
- El **epitelio seudoestratificado** parece estratificado. Es un epitelio simple en el cual todas las células descansan sobre la membrana basal pero no todas ellas alcanzan la superficie epitelial libre.
- El **epitelio transicional** (urotelio) es estratificado y reviste las vías urinarias inferiores. Las células en su superficie libre varían de grandes, redondeadas, convexas a planas según la distensión del órgano urinario.

REGIÓN APICAL

- La región apical exhibe modificaciones de su superficie para llevar a cabo funciones específicas.
- Las **microvellosidades** son pequeñas evaginaciones citoplasmáticas digitiformes con un núcleo de filamentos de actina. Aumentan la superficie apical para la absorción y son visibles mediante MO como **chapa estriada** o con **ribete en cepillo**.
- Los **estereocilios (estereovellosidades)** son microvellosidades largas con distribución limitada al sistema reproductor masculino (absorción) y al epitelio sensorial del oído interno (mecanorreceptores sensoriales).
- Los **cilios móviles** son extensiones de la membrana plasmática apical con apariencia de cabello que contienen un **axonema**, que es un núcleo de microtúbulos en un patrón de organización 9 + 2. El movimiento ciliar se origina en el deslizamiento coordinado de los dobletes de microtúbulos generado por la actividad de la **dineína**, una proteína motora del microtúbulo.
- Los **cilios primarios (monocilios)** tienen un patrón de organización microtubular de 9 + 0, no tienen movilidad y funcionan como quimio, osmo y mecanorreceptores. Están presentes en casi todas las células eucarióticas.

REGIÓN LATERAL: ADHESIONES CÉLULA-CÉLULA

- La **región lateral** se caracteriza por la presencia de **moléculas de adhesión celular (CAMs)** que forman **complejos de unión (uniones ocluyentes, adherentes o comunicantes)** entre las regiones laterales yuxtapuestas de las células vecinas.
- La unión (estrecha) de la **zonula occludens** se encuentra en los extremos más apicales de la membrana lateral de las células adyacentes y restringe el paso de sustancias entre estas células (pasaje paracelular).
- Las **uniones adherentes (zonula adherens y macula adherens)** brindan adhesiones entre las células epiteliales que utilizan **CAM** enlazadas al citoesqueleto de las células adyacentes. Todas las uniones adherentes utilizan proteínas de la familia de las **cadherinas** dependientes de calcio.
- La **zonula adherens** se ubica alrededor de cada célula inmediatamente por debajo de la unión estrecha y está compuesta por **complejos cadherina-E-catenina** que interactúan con los filamentos de actina. La **macula adherens (desmosoma)** proporciona una unión discontinua, localizada y puntual y está compuesta por **desmogleínas** y **desmocolinas** que se adhieren a la placa desmosómica para fijarlos filamentos intermedios.
- Las **uniones comunicantes (de hendidura)** consisten en una acumulación de conductos transmembrana (formada por dos medios conductos, los conexones) en un conjunto estrechamente organizado. Permiten el intercambio entre las células de iones, moléculas regulatorias y pequeños metabolitos.

REGIÓN BASAL; MEMBRANA BASAL Y ADHESIÓN CÉLULA-MATRIZ EXTRACELULAR

- La **región basal** se caracteriza por la presencia de una **membrana basal**, uniones célula-matriz extracelular (adhesiones focales y hemidesmosomas) y **repliegues de la membrana celular basal**.
- La **membrana basal** (PAS positiva en MO) es una capa densa de proteínas especializadas de la matriz extracelular que consiste en una **lámina basal** (visible con ME) y una lámina reticular.
- La **lámina basal** consiste en una estructura de **polímeros de laminina** con una **supra estructura de colágeno tipo IV** subyacente que proporciona un sitio de interacciones a muchas moléculas de adhesión celular.
- La lámina basal se adhiere a la **lámina reticular** subyacente (colágeno tipo III) mediante fibrillas de anclaje (colágeno tipo VII) y a fibras elásticas mediante microfibrillas de fibrilina.
- La **membrana basal** cumple la función de sitio de adhesión del epitelio al tejido conjuntivo, compartimentaliza el tejido conjuntivo, filtra sustancias que pasan hacia el epitelio o que vienen del mismo, proporciona una estructura durante la generación de tejido y participa en la señalización celular.
- Las **adhesiones focales** son uniones adherentes dinámicas basadas en la integrina que fijan los filamentos de actina a la membrana basal. Su rápida formación y desmantelamiento proporcionan las bases de la migración celular.
- Los **hemidesmosomas** son uniones adherentes estables basadas en la integrina que fijan los filamentos intermedios a la membrana basal mediante placas intercelulares.

GLÁNDULAS

- Las **glándulas** se clasifican en dos grupos según cómo se liberan sus productos de secreción: **glándulas exocrinas y glándulas endocrinas**.
- Las **glándulas exocrinas** segregan sus productos directamente sobre una superficie o a través de los conductos epiteliales que pueden modificar su secreción (concentrarla, reabsorberla o agregarle otras sustancias).
- Las **glándulas exocrinas** se clasifican en **glándulas mucosas**, que producen secreciones mucosas, o **glándulas serosas**, que producen secreciones acuosas ricas en proteínas.
- Las células de las glándulas exocrinas tienen tres mecanismos de secreción: **merocrina** (el producto de la secreción se libera por exocitosis), **aprocrina** (el producto de la secreción se libera en vesículas que contienen una capa delgada de citoplasma) y **holocrina** (el producto de la secreción está acompañado de detritos celulares de la célula secretora que muere).
- Las **glándulas endocrinas** no poseen un sistema de conductos. Segregan sus productos (hormonas) en el torrente sanguíneo para alcanzar un receptor específico en células diana distantes.

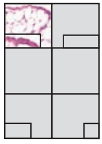
RENOVACIÓN DE LAS CÉLULAS EPITELIALES

- Las células epiteliales pertenecen a la categoría de **poblaciones celulares de renovación continua**. Las células de reemplazo se producen por división mitótica de las **células madre en adultos** que residen en diferentes sitios (nichos) en diversos epitelios

LÁMINA 1 Epitelios plano simple y simple cúbico

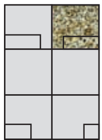
El **epitelio** consiste de un grupo diversificado de tipos de células, cada una de las cuales posee características funcionales específicas. Las células que confirman un determinado epitelio están organizadas en estrecha cercanía una de otra y normalmente están ubicadas en lo que se puede describir como las superficies libres del cuerpo. Dichas superficies libres incluyen el exterior del cuerpo, la superficie externa de muchos órganos internos y el revestimiento de cavidades del organismo, conductos y túbulos.

El epitelio se clasifica sobre la base de la disposición y forma de las células que lo forman. Si las células forman una sola capa constituyen un **epitelio simple**. Si se disponen en múltiples capas, constituyen un **epitelio estratificado**. La forma de las células es típicamente descrita como **plana** si la célula es más ancha que alta, **cúbica** si su altura y ancho son aproximadamente similares o **cilíndrica** si la célula es más alta que ancha.



Epitelio plano simple, mesoovario, ser humano, H&E, 350 X; recuadro: 875 X.

La fotomicrografía muestra el epitelio de superficie del mesoovario cubierto por el **mesotelio**, nombre dado al **epitelio plano simple** que recubre las cavidades internas del cuerpo. Las **células mesoteliales** (*MC*) son reconocidas por sus núcleos en esta imagen de menor aumento. Debajo de las células mesoteliales, hay una delgada capa de tejido conjuntivo (*CT*) y células adiposas (*A*). El *detalle* muestra con más aumento los núcleos (*N*) de las células mesoteliales.



Epitelio plano simple, mesenterio, rata, impregnación argéntica, 350 X; recuadro: 700 X.

Esta es una imagen de aumento intermedio de una porción de mesenterio montada entera sin cortar. La muestra de mesenterio se colocó sobre el portaobjetos y se preparó para el examen microscópico. El microscopio se enfocó sobre la superficie del mesenterio. Mediante este método, los límites de las **células mesoteliales** de la superficie son líneas negras delineadas por la plata precipitada. Obsérvese que las células están en estrecha cercanía unas de otras y que tienen forma poligonal. El recuadro muestra varias células mesoteliales, cada una de las cuales exhibe un núcleo (*N*) redondeado u ovalado. Debido a la forma plana de las células mesoteliales, los núcleos no son esféricos sino con forma de disco.



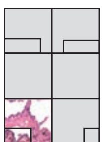
Epitelio plano simple, riñón, ser humano, H&E, 350 X.

Esta fotomicrografía muestra un corpúsculo renal. La pared del corpúsculo renal, conocida como la *capa parietal de la cápsula de Bowman* es una estructura esférica y consiste en un **epitelio plano simple** *(SSE)*. El interior del corpúsculo contiene una red de capilares que filtra líquidos que ingresan en el espacio urinario *(US)* y después en el túbulo contorneado proximal *(PCT)*. Los núcleos (*N*) de las **células planas** de la capa parietal de la cápsula de Bowman son ovoides y parecen sobresalir levemente hacia el espacio urinario. La superficie libre de este epitelio plano simple enfrenta el espacio urinario, mientras la superficie basal de las células epiteliales descansa sobre una capa de tejido conjuntivo (*CT*).



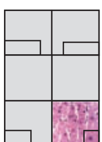
Epitelio simple cúbico, páncreas, ser humano, H&E, 700 X.

Esta fotomicrografía muestra dos conductos pancreáticos (*PD*) que están revestidos por un **epitelio simple cúbico**. Los núcleos (*N*) de las células del conducto tienden a ser esféricos, una característica concordante con la forma cúbica de la célula. La superficie libre de las células epiteliales enfrenta la luz del conducto y la superficie basal descansa sobre el tejido conjuntivo (*CT*). El examen minucioso de la superficie libre de las células epiteliales revela algunas de las barras terminales (*TB*) entre células adyacentes.



Epitelio simple cúbico, pulmón, ser humano, H&E, 175 X, recuadro: 525 X.

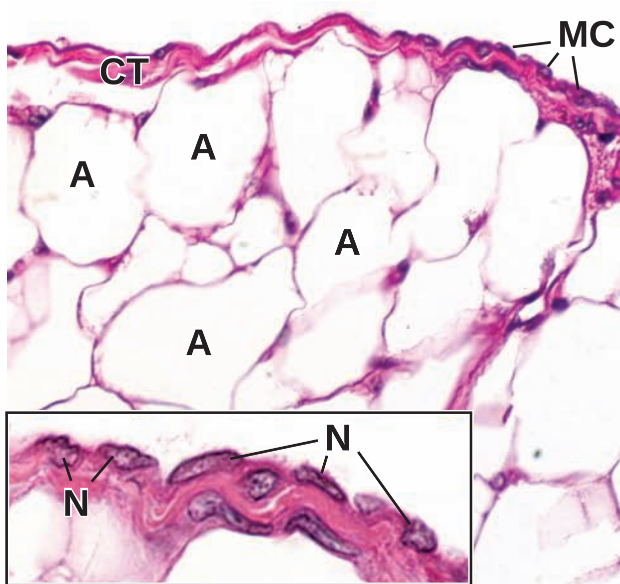
Esta fotomicrografía muestra el epitelio de los bronquiolos pulmonares más diminutos. El **epitelio simple cúbico** está formado por células cúbicas (*CC*). El *recuadro* muestra una mayor ampliación de las **células cúbicas** (*CC*). Obsérvense los núcleos esféricos. Se trata de células pequeñas con citoplasma relativamente escaso, por lo tanto los núcleos están estrechamente cerca. La superficie libre de las células epiteliales enfrentan la luz de la vía aérea (*AW*) mientras que la superficie basal de estas células descansa sobre su membrana basal y el tejido conjuntivo (*CT*) denso subyacente.

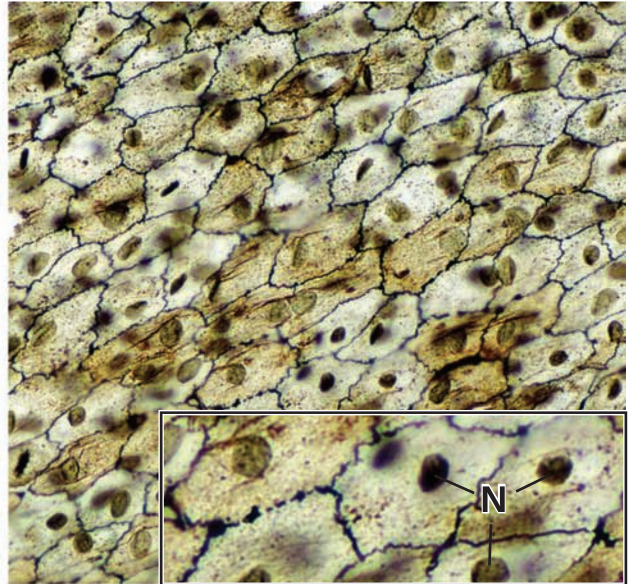


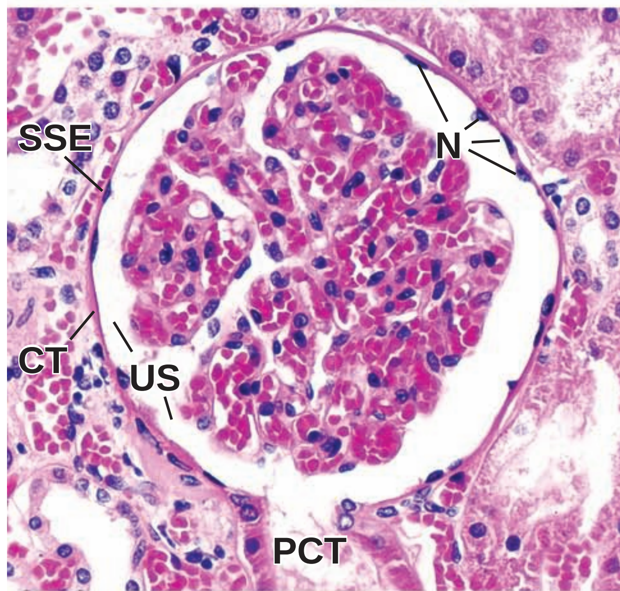
Epitelio simple cúbico, hígado, ser humano, H&E, 450 X; recuadro: 950 X.

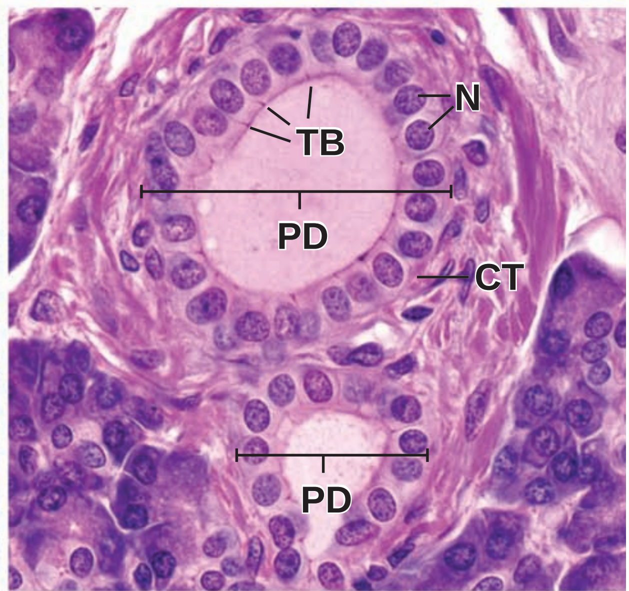
Esta fotomicrografía muestra los cordones **de células cúbicas simples** conocidas como hepatocitos (*H*), que forman el parénquima hepático. Los cordones de hepatocitos se encuentran principalmente separados por sinusoides (*S*) sanguíneos. El recuadro muestra la imagen de un hepatocito a mayor aumento y permite comprobar una característica poco habitual, y es que varias superficies de estas células poseen un surco que equivale a la superficie celular libre. Cuando el surco de una célula enfrenta el surco de la célula adyacente, se forma el canalículo (*C*), una pequeña estructura con forma de canal. La bilis se segrega desde la célula hacia el canalículo.

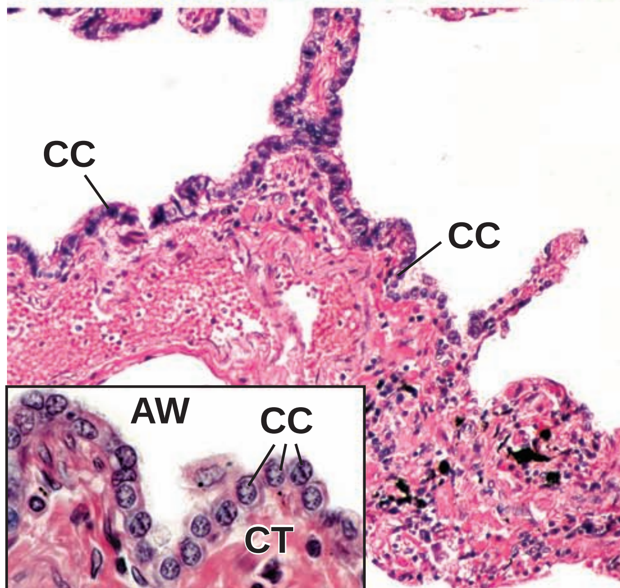
A, tejido adiposo
AW, vía aérea
C, canalículo biliar
CC, células cúbicas
CT, tejido conjuntivo
H, hepatocitos
MC, células mesoteliales
N, núcleo
PCT, túbulo contorneado proximal
PD, conducto pancreático
S, sinusoide
SSE, epitelio plano simple
TB, barra terminal
US, espacio urinario


MC
CT
A
A
A
A
N
N


N


SSE
N
CT
US
PCT


N
TB
PD
CT
PD


CC
CC
AW
CC
CT

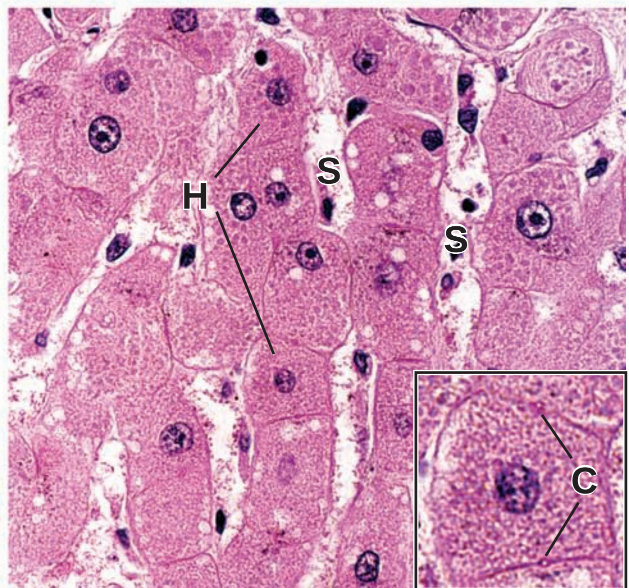
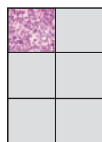

H
S
S
C

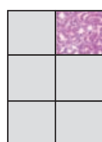
LÁMINA 2 Epitelios simples y estratificados

Los **epitelios simples** tienen una sola capa celular de grosor. Son característicos de los sistemas de órganos principalmente encargados del transporte, absorción y secreción, como el intestino, los vasos sanguíneos, las glándulas digestivas y otras glándulas exocrinas y el riñón. Los **epitelios estratificados** tienen más de una capa celular de grosor son típicos de las superficies que están sometidas a estrés de fricción, como la piel, la mucosa de la boca, el esófago y la vagina.



Epitelio simple, páncreas exocrino, mono, H&E 450 X.

Se observan tres formas epiteliales. En el *círculo* hay un ácino bien orientado, un grupo funcional de células secretoras, cada una de las cuales es de forma piramidal. Las células secretoras forman una estructura esférica o tubular. La superficie libre de las células y la luz se ubican en el centro del *círculo*. La luz no es evidente aquí pero es evidente en una organización celular similar en la imagen ubicada en la parte intermedia derecha (véase el *círculo*). Dado que la altura de las células (la distancia del borde del círculo al lumen) es mayor que el ancho, el epitelio es **cilíndrico simple**. El segundo tipo epitelial está representado por un conducto pequeño en corte longitudinal (*flechas*) que se extiende por todo el campo. Está compuesto de células aplanadas (obsérvese la forma del núcleo), y en su base el epitelio es **plano simple.** Finalmente, hay un conducto de mayor tamaño en corte transversal (*asterisco*) dentro del cual el conducto más pequeño entra. Los núcleos de este conducto mayor tienden a ser redondeados y las células tienden a ser cuadradas. Por lo tanto, las células de los conductos constituyen un epitelio simple cúbico.



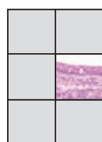
Epitelio simple cúbico, riñón, humano, H&E 450 X.

Este preparado presenta túbulos de diversos tipos en corte transversal. Los que se identifican con *flechas* son ejemplo de **epitelio simple cúbico**. Las flechas señalan los límites celulares laterales; obsérvese que el ancho celular se aproxima a su altura. Las estructuras en sentido transversal marcadas con *asterisco* son otro tipo de túbulo; son más pequeñas en diámetro pero también están formadas por un epitelio cúbico simple.



Epitelio cilíndrico simple, colon, humano, H&E 350 X.

El epitelio cilíndrico simple del colon que se muestra aquí consiste en una capa de células absorbentes y células que secretan moco (células caliciformes). Estas últimas pueden ser reconocidas por su "cáliz" de coloración pálida (*flechas*) que contiene el producto de secreción celular. El epitelio recubre la luz del colon y se extiende dentro en la profundidad del tejido conjuntivo para formar las glándulas intestinales (*GL*). Ambos tipos de células son altas con sus núcleos ubicados en la base de la célula. El tejido conjuntivo (*CT*) contiene numerosas células, muchas de las cuales son linfocitos y células plasmáticas.



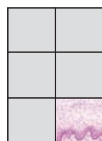
Epitelio seudoestratificado, tráquea, mono, H&E 450 X.

Además de las **células cilíndricas** (*CC*) altas en este epitelio cilíndrico hay una capa bien definida de **células basales** (*BC*). Las células cilíndricas que contienen núcleos alongados y poseen cilios (*C*) se extienden desde la superficie hasta la membrana basal (claramente visible en la tráquea como una región gruesa, acelular, homogénea que es parte del tejido conjuntivo [*CT*]).Las células basales están esparcidas entre las células cilíndricas. Debido a que todas las células descansan sobre la membrana basal, están vistas como conformando una sola capa, en oposición a dos capas definidas, una sobre la otra. Debido a que el epitelio parece ser estratificado pero no lo es, se denomina **epitelio seudocilíndrico estratificado**. El *círculo* en la fotomicrografía delinea una glándula traqueal similar al acino en el páncreas exocrino (*círculo*). Obsérvese que la luz de la glándula es claramente visible y los límites celulares también son evidentes. El epitelio glandular es cilíndrico simple.



Epitelio seudoestratificado, epidídimo, ser humano, H&E 450 X.

Este es otro ejemplo de **epitelio cilíndrico seudoestratificado**. Nuevamente, se ve con claridad la existencia de dos capas de núcleos, los de las células basales (*BC*) y los de las células cilíndricas (*CC*). Como en el ejemplo anterior, sin embargo, aunque no es evidente, las células cilíndricas descansan sobre la membrana basal; por consiguiente, el epitelio es seudoestratificado. Obsérvese que donde el epitelio está orientado verticalmente, sobre la *derecha* de la fotomicrografía, parece haber más núcleos y el epitelio tiene mayor espesor. Esto se debe a que es un plano de corte tangencial. Como regla práctica, se debe examinar la zona más delgada de un epitelio para poder apreciar su verdadera organización.



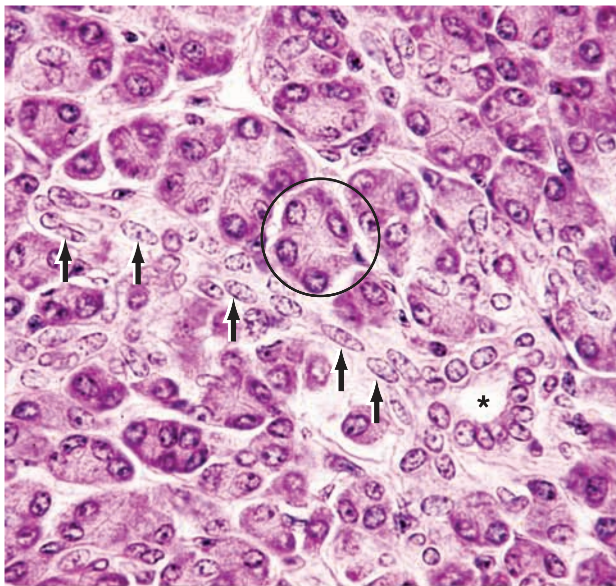
Epitelio estratificado plano, vagina, ser humano, H&E 225 X.

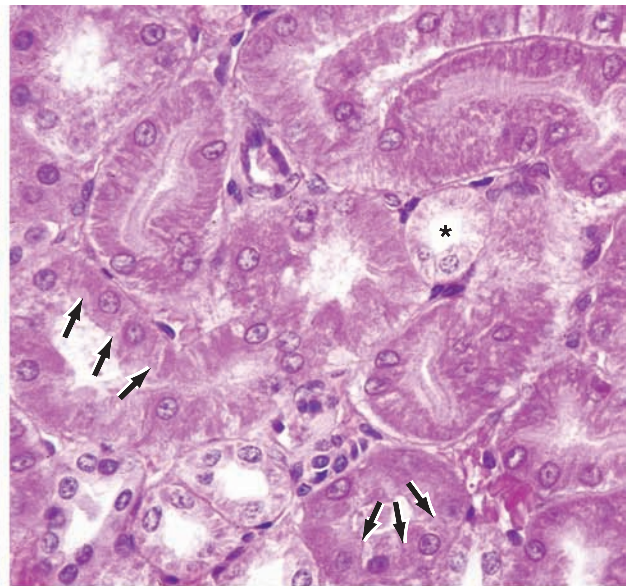
Este es un **epitelio estratificado plano** de la pared vaginal. Las células más profundas, particularmente aquellas de la capa basal, son pequeñas, con escaso citoplasma y, por ende, los núcleos se ven compactos. Como las células se hacen más largas, tienden a achatarse formando escamas con forma de disco. Dado que las células de superficie conservan esta forma, el epitelio se denomina *estratificado plano*.

BC, célula basal
C, cilios
CC, célula cilíndrica
CT, tejido conjuntivo
GL, glándula intestinal

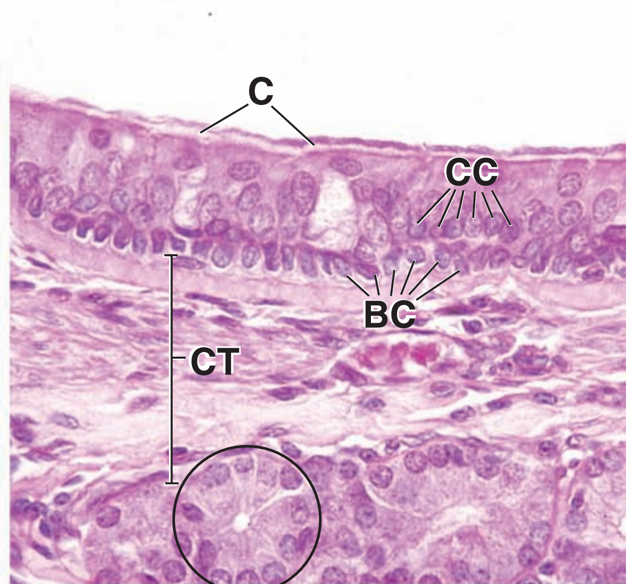
flechas, arriba a la izquierda, conducto compuesto de epitelio plano simple; arriba a la derecha, límites laterales de células cúbicas que forman el túbulo; centro a la izquierda, cálices con moco de las células caliciformes.

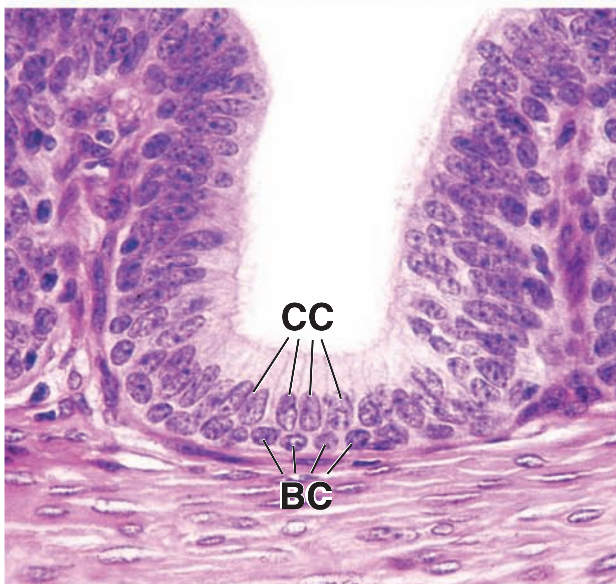
asterisco, conducto o túbulo con epitelio simple cúbico






GL
GL
CT


C
CC
BC
CT


CC
BC

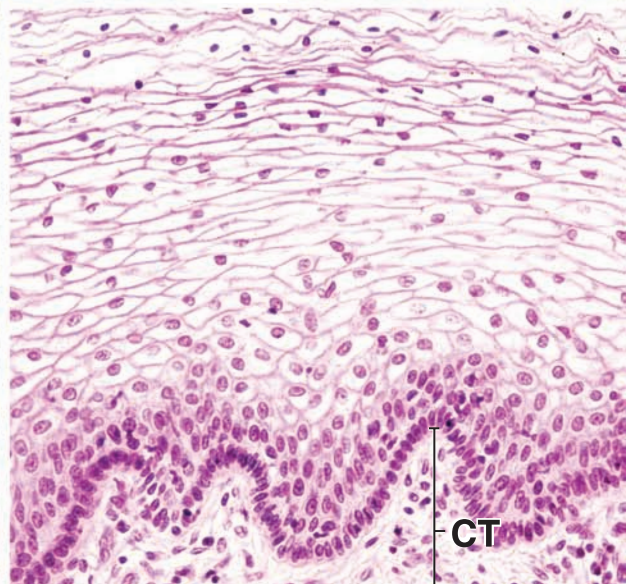

CT

LÁMINA 3 Epitelios estratificados y tejidos epitelioides

Los tejidos que se asemejan a un epitelio pero que carecen de la característica superficie libre se denominan **tejidos epitelioides**. Esta es la estructura característica de los órganos endocrinos, que se desarrollan desde epitelios típicos pero pierden su conexión a una superficie durante el desarrollo.



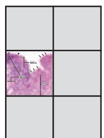
Epitelio estratificado, esófago, mono, H&E 250X.

Esta parte de la pared del esófago muestra dos diferentes epitelios. A la *izquierda* de la imagen se encuentra el epitelio de revestimiento del esófago. Tiene múltiples capas con células de superficie planas; por lo tanto, es un **epitelio estratificado plano** (*SS*). A la *derecha* se encuentra un conducto de una glándula esofágica con cortes en varios planos. Al examinar una región donde el plano de corte se encuentra en ángulo recto respecto de la superficie, el verdadero carácter del epitelio se hace aparente. En este caso, el epitelio está constituido por dos capas con células cúbicas en la superficie; por lo tanto, se trata de un **epitelio estratificado cúbico** (*StCu*).



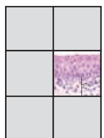
Epitelio estratificado, piel, ser humano H&E 450X.

Esta imagen muestra una porción del conducto excretor de una glándula sudorípara antes de su ingreso al **epitelio estratificado plano** (*SS*) de la piel. La *línea* de puntos señala el trayecto del conducto en la epidermis. Este conducto también está formado por un **epitelio estratificado cúbico** (*StCu*) de dos capas; las células de la capa mas interna (las células superficiales) se ven más o menos cuadradas. Dado que las células epidérmicas superficiales no aparecen en este campo, la designación de estratificado plano no puede confirmarse a partir de la información ofrecida por la fotomicrografía.



Transición epitelial, unión ano-recto, ser humano, H&E 300X.

La región que se muestra en esta imagen corresponde a la parte terminal del intestino grueso. El epitelio *luminal* sobre la izquierda es el típico **epitelio cilíndrico simple** (*SCol*) del colon. Este epitelio sufre una abrupta transición (punta de flecha) hacia un epitelio estratificado cúbico (*StCu*) en el canal anal. Obsérvese la forma general cúbica de la mayoría de las células de superficie (*flechas*) y la capa de células subyacentes. El epitelio cilíndrico simple sobre la *izquierda* es parte de una glándula intestinal que se continúa con el **epitelio cilíndrico simple** que reviste la superficie luminal del intestino. El tejido conjuntivo (*CT*) en este sitio se encuentra densamente infiltrado con linfocitos, dándole una apariencia totalmente distinta a la del tejido conjuntivo de las otras imágenes en esta lámina.



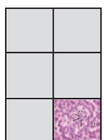
Epitelio de transición (urotelio), vejiga, mono, H&E 400X.

El epitelio de la vejiga urinaria se denomina **epitelio de transición**, es un epitelio que cambia de apariencia de acuerdo al grado de distención de la vejiga. En estado no distendido, como en esta imagen, es aproximadamente de cuatro o cinco células de profundidad. Las células de la superficie son grandes y con forma cóncava (*asteriscos*). Las células inmediatamente bajo las superficiales tienen forma de pera y son sutilmente menores. Las células más profundas son las más pequeñas y sus núcleos parecen más hacinados. Cuando la vejiga está distendida, las células superficiales se estiran y aplanan, y el grosor del epitelio se reduce hasta aproximadamente tres células de profundidad. La pared de la vejiga comúnmente se contrae cuando se obtiene la muestra, a menos que se tomen precauciones especiales para preservar en ella un estado distendido. De tal manera, su apariencia es generalmente como la que se observa en esta imagen.



Tejidos epitelioides, testículos, mono, H&E 350X.

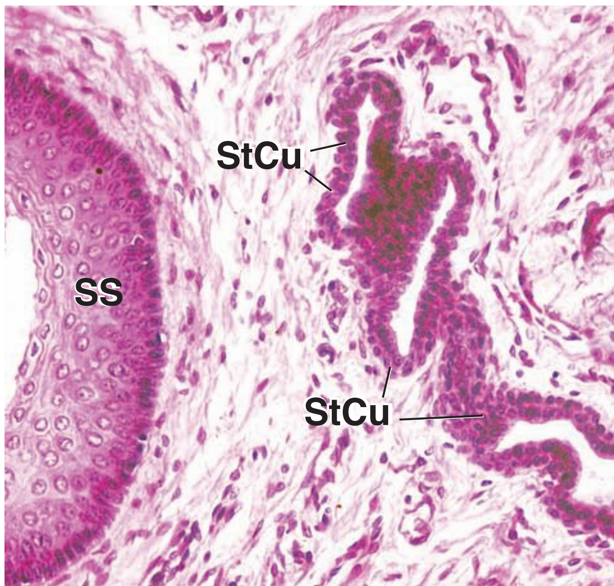
Esta imagen muestra las **células intersticiales de Leydig** del testículo (*IC*). Estas células poseen ciertas características epiteliales. No poseen una superficie libre, sin embargo, tampoco se desarrollan de una superficie; en su lugar, se desarrollan de las células mesenquimales. Se les denomina **células epitelioides** porque hacen contacto con células vecinas similares así como las células epiteliales hacen contacto entre sí. Las células de Leydig son de índole endocrina.

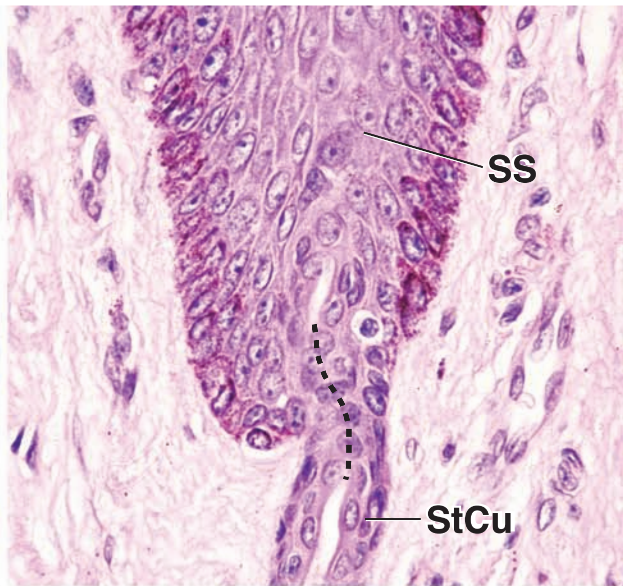


Tejido epitelioide, páncreas endocrino, ser humano, H&E 450X.

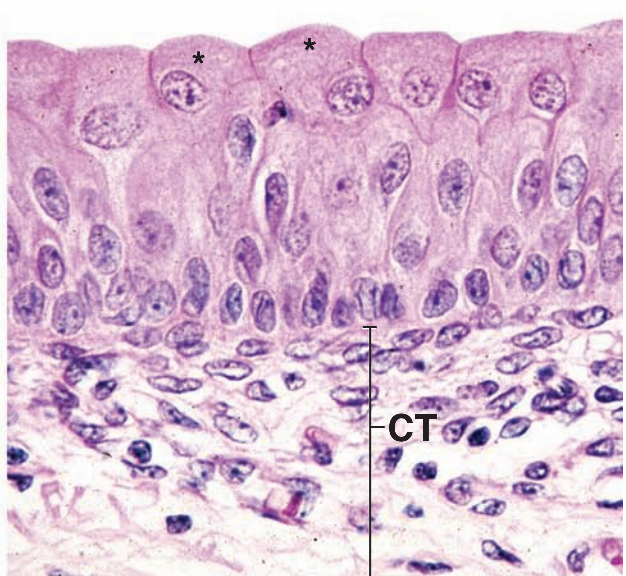
Las células endocrinas de los **islotes de Langerhans** (*En*) del páncreas también tienen una **organización epitelioide**. Las células están en contacto pero carecen de una superficie libre, aunque se han desarrollado de una superficie epitelial por invaginación. En contraste, los alvéolos de alrededor del páncreas exocrino (*Ex*), que se desarrollan de la misma superficie epitelial, están constituidos por células con una superficie libre sobre la cual se descarga el producto de la secreción. En los tejidos endocrinos predominan los capilares (*C*). Se pueden observar ejemplos similares de tejido epitelioide en las glándulas suprarrenales, paratiroides e hipófisis, las cuales son todas endocrinas.

C, capilar
CT, tejido conjuntivo
En, células endocrinas
Ex, células exocrinas
IC, células intersticiales (Leydig)
SCol, epitelio cilíndrico simple
SS, epitelio estratificado plano
StCu, epitelio estratificado cúbico
punta de flecha, sitio de transición de epitelio simple estratificado a estratificado cúbico
flechas, células superficiales cúbicas
asteriscos, células cóncavas

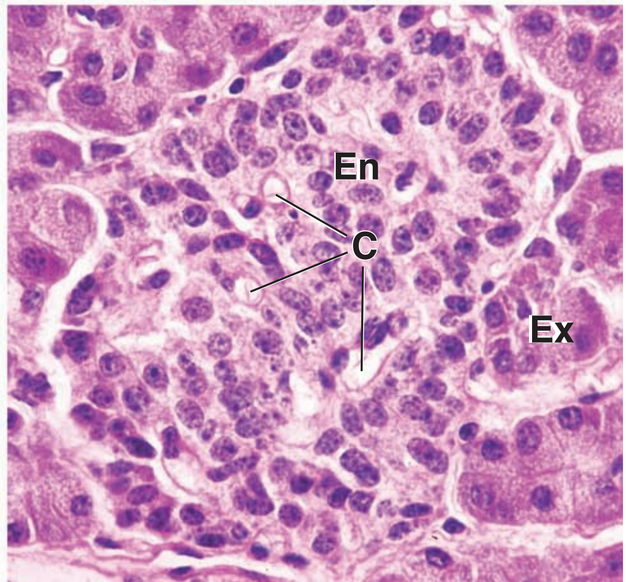

StCu
SS
StCu


SS
StCu


StCu
SCol
CT


*
*
CT


C
IC


En
C
Ex

6

Tejido conjuntivo

 GENERALIDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

El tejido conjuntivo comprende un grupo diverso de células dentro de una matriz extracelular específica de tejido.

En general, el **tejido conjuntivo** consta de células y una **matriz extracelular (MEC)**. La MEC incluye fibras proteínicas (de colágeno, elásticas y reticulares) y un componente amorfo que contiene moléculas especializadas (proteoglicanos, glucoproteínas multiadhesivas y glucosaminoglicanos) que constituyen la **sustancia fundamental**. El tejido conjuntivo forma un compartimento vasto y continuo por todo el cuerpo, delimitado por las láminas basales de los diversos epitelios y por las láminas basales o externas de las células musculares y las células de sostén de los nervios.

Los diferentes tipos de tejido conjuntivo tienen a cargo una variedad de funciones.

Las funciones de los diversos tejidos conjuntivos son un reflejo de los tipos de células y fibras que se presentan dentro de dicho tejido y en la composición de la sustancia fundamental de la MEC. Por ejemplo, en el tejido conjuntivo laxo, existen muchos tipos de células (fig. 6-1). Una de ellas, el fibroblasto, produce las fibras extracelulares que cumplen una tarea estructural en el tejido. Los fibroblastos también producen y mantienen la sustancia fundamental. Otros tipos celulares, como los linfocitos, las células plasmáticas, macrófagos y eosinófilos, están asociados con el sistema de defensa el cuerpo y funcionan dentro de la MEC del tejido. Por el contrario, el tejido óseo, otra forma de tejido conjuntivo, contiene un solo tipo de célula, el osteocito. Esta célula produce las fibras que componen la mayor parte del tejido óseo. Una característica exclusiva del hueso es que sus fibras se organizan de una manera específica y se calcifican para crear la dureza característica de este tejido. De igual manera, en los tendones y ligamentos, las fibras son la característica destacada del tejido. Estas fibras se organizan de forma paralela y se agrupan muy juntas para lograr la máxima resistencia.

La clasificación del tejido conjuntivo se basa principalmente en la composición y organización de sus componentes extracelulares y sus funciones.

El **tejido conjuntivo** comprende una gran variedad de tejidos con distintas propiedades funcionales pero con ciertas características comunes que les permiten agruparse. Para mayor facilidad, se clasifican de forma que refleje esas características. El cuadro 6-1 presenta la clasificación de los tejidos conjuntivos, incluidos los subtipos.

 TEJIDO CONJUNTIVO EMBRIONARIO

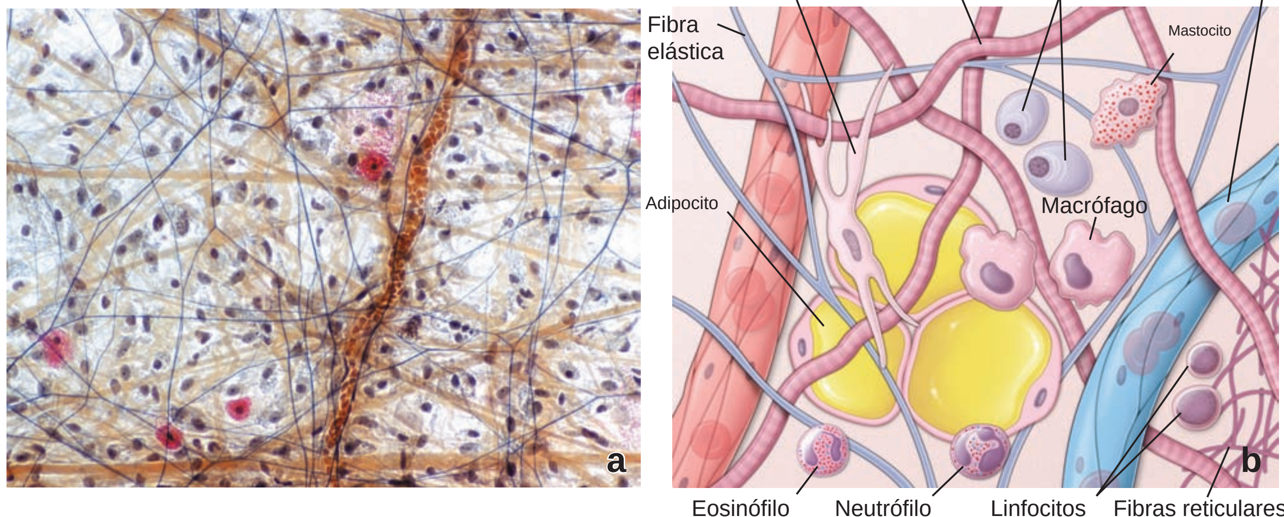


FIGURA 6-1 ▲ Tejido conjuntivo laxo. a. Fotomicrografía de un montaje entero de mesenterio, teñido con hematoxilina de Verhoeff para mostrar los núcleos y las fibras elásticas. La coloración de contraste consiste en safranina, que permite identificar los gránulos de los mastocitos, y naranja G, que sirve para teñir otras proteínas (sobre todo, fibras de colágeno). Las fibras elásticas aparecen como delgadas estructuras filiformes largas y ramificadas, de color azul oscuro o negro, sin un principio ni un fin discernibles. Las fibras de colágeno son bastante más gruesas que las fibras elásticas y se ven como siluetas largas y rectas, teñidas de color anaranjado. La mayor parte de los núcleos visibles supuestamente corresponde a fibroblastos. También hay núcleos de otros tipos de células (p. ej., linfocitos, células plasmáticas y macrófagos) pero no pueden identificarse. Los mastocitos se reconocen por los gránulos de color rojo brillante dentro de su citoplasma. Los eosinófilos y neutrófilos (cuando están presentes) se pueden identificar por sus núcleos segmentados de forma singular y por la presencia de gránulos específicos (rojizos en el caso del eosinófilo). Cabe advertir la presencia vaso sanguíneo de pequeño calibre repleto de eritrocitos. 150 X. **b.** Diagrama esquemático que ilustra los componentes del tejido conjuntivo laxo. Se observa la asociación de diferentes tipos de células, que suelen encontrarse en el tejido conjuntivo laxo, con la matriz extracelular circundante, la cual contiene vasos sanguíneos y tres tipos diferentes de fibras. El fondo homogéneo rosa de este diagrama corresponde a la sustancia fundamental.

El mesénquima embrionario origina los diversos tejidos conjuntivos del cuerpo.

El **mesodermo**, la capa media de las tres que constituyen el embrión, da origen a casi todos los tejidos conjuntivos del cuerpo. Una excepción es la región de la cabeza, donde las células progenitoras específicas derivan del ectodermo por medio de las células de la cresta neural. Mediante la proliferación y migración de células mesodérmicas y células específicas de la cresta neural, se establece en el embrión temprano un **tejido conjuntivo primitivo** conocido como **mesénquima** (en la región de la cabeza, en ocasiones es conocido como **ectomesénquima**). La maduración y proliferación del mesénquima dan origen no solo a los diversos tejidos conjuntivos del adulto sino también a los sistemas muscular, vascular y urogenital, y a las membranas serosas que tapizan las cavidades corporales. La manera en que proliferan y se organizan las células mesenquimatosas determina el tipo de tejido conjuntivo maduro que se formará en un sitio específico.

TABLA 6-1 Clasificación del tejido conjuntivo

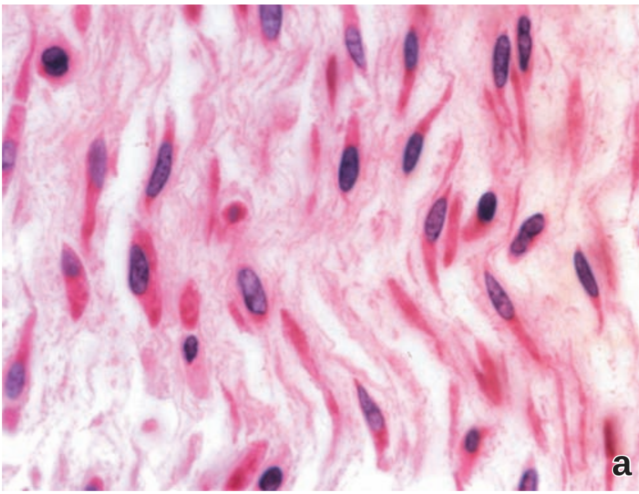
Tejido conjuntivo embrionario	
Mesénquima	Tejido conjuntivo mucoso
Tejido conjuntivo del adulto	
Tejido conjuntivo laxo	Tejido conjuntivo denso
	Irregular
	Regular
Tejido conjuntivo especializado[a]	
Tejido cartilaginoso (cap. 7)	Tejido sanguíneo (cap. 10)
Tejido óseo (cap. 8)	Tejido hematopoyético (cap. 10)
Tejido adiposo (cap. 9)	Tejido linfático (cap.14)

[a]Antes, las denominaciones tejido elástico y tejido reticular se clasificaban como categorías separadas del tejido conjuntivo especializado. Los tejidos que suelen mencionarse como ejemplos de tejido elástico son ciertos ligamentos asociados con la columna vertebral y la túnica media de las arterias elásticas. El rasgo identificador del tejido reticular es la presencia de fibras reticulares y de células reticulares que, en conjunto, forman un estroma tridimensional. El tejido reticular sirve como estroma del tejido hematopoyético (en especial, la médula ósea roja) y los órganos del tejido linfático (ganglios linfáticos y bazo, pero no así el timo).

El tejido conjuntivo embrionario está presente en el embrión y dentro del cordón umbilical.

El tejido conjuntivo embrionario se clasifica en dos subtipos:

- El **mesénquima** se halla principalmente en el embrión. Contiene pequeñas células fusiformes de aspecto relativamente uniforme (fig. 6-2a). Las evaginaciones se extienden a partir de estas células y entran en contacto con evaginaciones similares de las células vecinas para formar una red celular tridimensional. En el sitio donde las evaginaciones entran en contacto hay uniones de hendidura. El espacio extracelular está ocupado por una sustancia fundamental viscosa. También hay presencia de fibras reticulares y de colágeno; son muy finas y relativamente escasas. La escasez de las fibras de colágeno es consistente con el poco estrés físico al cual esta sometido el feto en crecimiento.
- El **tejido conjuntivo mucoso** se halla en el cordón umbilical. Consiste en una MEC especializada, de aspecto gelatinoso, compuesta principalmente por ácido hialurónico.



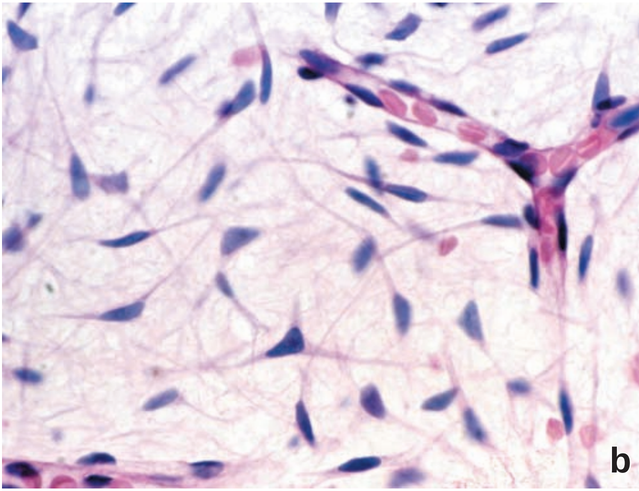


FIGURA 6-2 ▲ Tejido conjuntivo embrionario. a. Fotomicrografía de tejido mesenquimatoso de un feto en desarrollo teñido con H&E. Si bien desde el punto de vista morfológico aparecen como una población homogénea, las células mesenquimatosas dan origen a células que se diferenciarán en tipos celulares diversos. Sus evaginaciones citoplasmáticas suelen impartir a la célula una apariencia ahusada o fusiforme. El componente extracelular del tejido contiene fibras reticulares escasas y abundante sustancia fundamental. 480 X. **b.** Fotomicrografía de la gelatina de Wharton del cordón umbilical teñida con H&E. La gelatina de Wharton consiste en una sustancia fundamental especializada, cuasi gelatinosa, que ocupa los espacios intercelulares grandes ubicados entre las células mesenquimatosas fusiformes. 480 X.

La sustancia fundamental de este tejido suele denominarse **gelatina de Wharton**. Las células fusiformes están bien separadas y se asemejan bastante a los fibroblastos del cordón umbilical de término (p. ej., las evaginaciones citoplasmáticas son muy finas y difíciles de observar en el preparado de rutina teñido con H&E). La gelatina de Wharton ocupa los grandes espacios intercelulares ubicados entre las fibras de colágeno finas y onduladas (fig. 6-2b). Algunas de las células aisladas de la gelatina de Wharton muestran cantidades importantes de marcadores de células madre mesenquimatosas y tienen la capacidad de diferenciarse en condiciones adecuadas en osteocitos, condrocitos, adipocitos y células semejantes a las nerviosas. Estas células se llaman **células madre mesenquimatosas de la gelatina de Wharton** y podrían tener una posible aplicación terapéutica en el futuro.



TEJIDO CONJUNTIVO DEL ADULTO

Los tejidos conjuntivos pertenecientes a esta categoría se dividen en dos subtipos generales:

- **tejido conjuntivo laxo**, también llamado tejido areolar, y
- **tejido conjuntivo denso**, que a su vez se puede dividir en dos tipos básicos según la organización de sus fibras de colágeno: **tejido conjuntivo denso regular** y **tejido conjuntivo denso irregular**.

El tejido conjuntivo laxo se caracteriza por sus fibras poco ordenadas y por una abundancia de células de varios tipos.

El **tejido conjuntivo laxo** es un tejido conjuntivo celular con fibras de colágeno delgadas y relativamente escasas (fig. 6-3). Sin embargo, la sustancia fundamental es abundante. De hecho, ocupa más volumen que las fibras mismas. Tiene una consistencia entre viscosa y gelatinosa y cumple una importante función en la difusión de oxígeno y sustancias nutritivas desde los pequeños vasos que transcurren por este tejido conjuntivo, así como también en la difusión del dióxido de carbono y los desechos metabólicos que vuelven a los vasos.

El **tejido conjuntivo laxo** se halla ubicado principalmente debajo de los epitelios que tapizan la superficie externa del cuerpo y que revisten las superficies internas. También se asocia con el epitelio de las glándulas y rodea a los vasos sanguíneos más pequeños (Lámina 4, pág. 204). Así, ese tejido es el primer sitio donde las células del sistema inmunitario enfrentan y destruyen a los agentes patógenos, como las bacterias, que han logrado entrar por una superficie epitelial. La mayoría de los tipos de células del tejido conjuntivo laxo

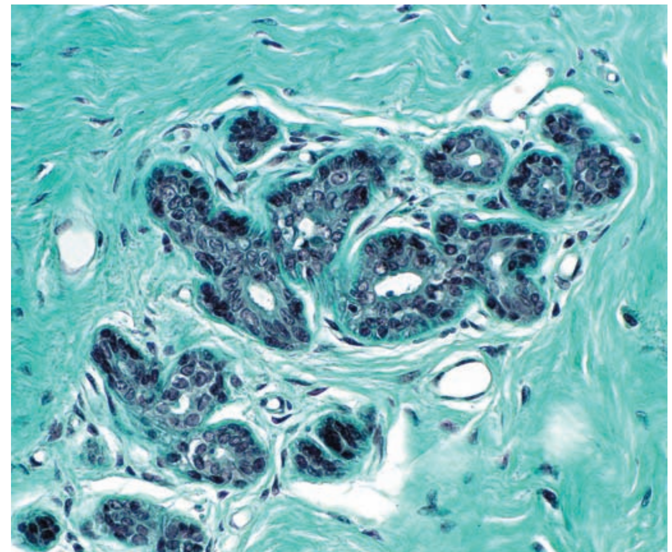


FIGURA 6-3 ▲ Tejidos conjuntivos laxo y denso irregular. Fotomicrografía en la que se comparan los tejidos conjuntivos laxo y denso irregular de la glándula mamaria, en un preparado teñido con la técnica tricrómica de Masson. En el centro, el tejido conjuntivo laxo rodea el epitelio glandular. El tejido conjuntivo laxo está compuesto por fibras de colágeno de disposición ondulada y muchas células. Cabe destacar la gran cantidad de núcleos visibles con este aumento escaso. En los ángulos superior izquierdo e inferior derecho de la figura, aparece el tejido conjuntivo denso irregular. A diferencia del tejido conjuntivo laxo, se ven pocos núcleos en el tejido conjuntivo denso. Sin embargo, el colágeno es mucho más abundante y está compuesto de fibras muy gruesas. 100 X.

son células errantes transitorias que migran desde los vasos sanguíneos locales al responder a estímulos específico. Por lo tanto, el tejido conjuntivo es el sitio donde ocurren las **reacciones inflamatorias e inmunitarias**. Durante estas reacciones, el tejido conjuntivo laxo se inflama considerablemente. En aquellas partes del cuerpo donde hay presencia constante de sustancias extrañas, existe una gran cantidad de células del sistema inmunitario. Por ejemplo, la **lámina propia,** el tejido conjuntivo laxo de las membranas mucosas, como las de los sistemas respiratorio y digestivo, contiene grandes cantidades de estas células.

El tejido conjuntivo denso irregular se caracteriza por abundancia de fibras y escasez de células.

El **tejido conjuntivo denso irregular** o **no modelado** contiene sobre todo fibras de colágeno. Las células están dispersas y normalmente son de un solo tipo, el fibroblasto. Este tejido también contiene una escasez relativa de sustancia fundamental (lámina 4, pág. 204). Debido a su alta proporción de fibras de colágeno, el tejido conjuntivo denso irregular ofrece una solidez considerable. Las fibras normalmente se organizan en haces orientados en distintas direcciones (de allí el término *irregular o no modelado*) que resisten las fuerzas tensoras que actúan sobre órganos y estructuras. La piel contiene una capa relativamente gruesa de tejido conjuntivo llamada **capa reticular** (o capa **profunda**) de la dermis. La capa reticular brinda resistencia frente al desgarro como consecuencia de las fuerzas de estiramiento en distintas direcciones. De igual manera, los órganos huecos (por ejemplo, el intestino) poseen una capa distintiva de tejido conjuntivo denso irregular llamada **submucosa**, en la cual los haces de fibras transcurren en planos variables. Esta estructura le permite al órgano resistir el estiramiento y la distensión excesivos.

El tejido conjuntivo denso regular se caracteriza por poseer formaciones densas y ordenadas de fibras y células.

El **tejido conjuntivo denso regular** o **modelado** es el principal componente funcional de los **tendones**, de los **ligamentos** y de las **aponeurosis**. Al igual que en el tejido conjuntivo

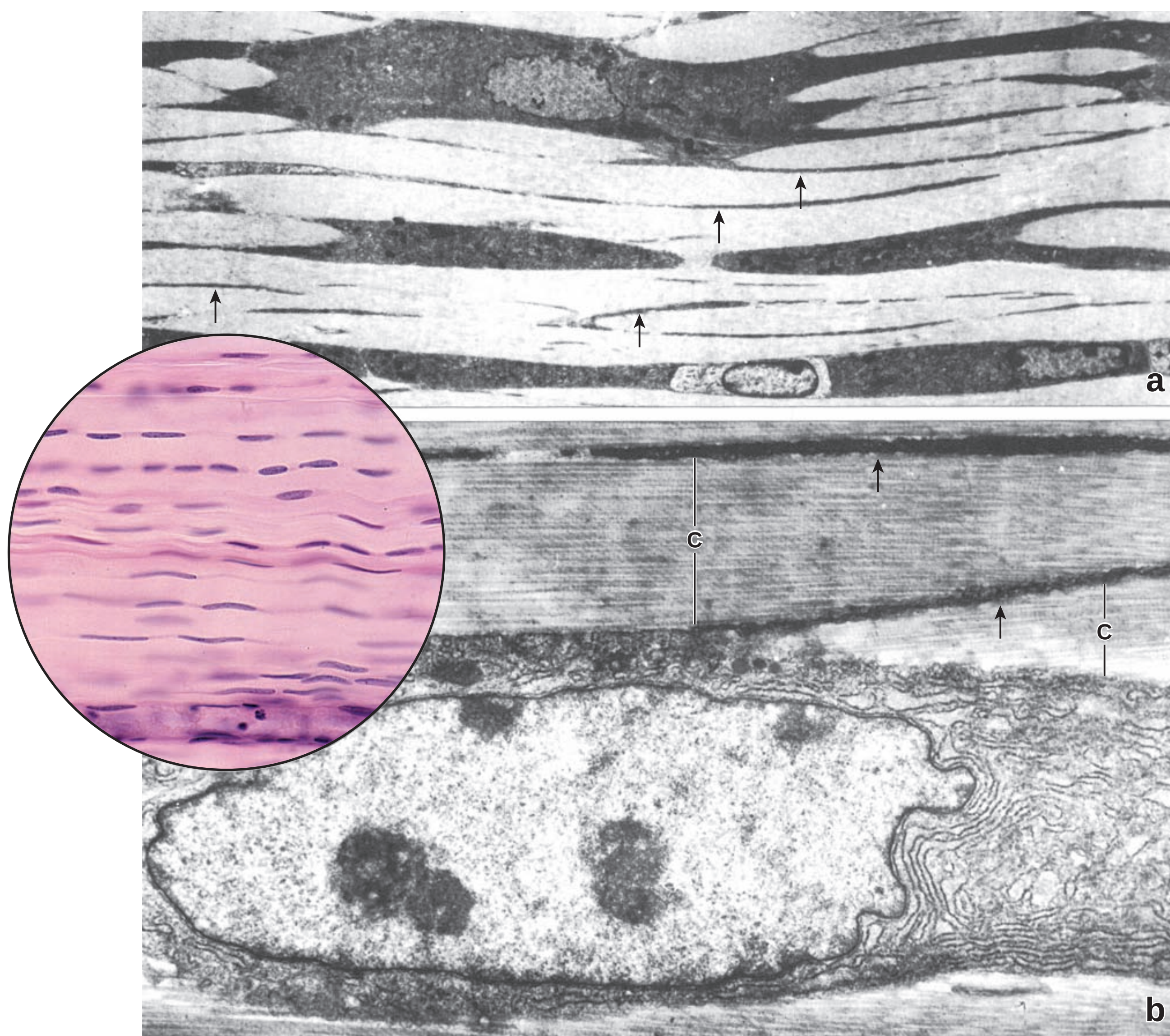


FIGURA 6-4 ▲ Tejido conjuntivo denso regular (tendón) a. Fotomicrografía electrónica de un tendón con poco aumento que muestra los tendinocitos (fibroblastos) y sus evaginaciones delgadas (flechas) entre los haces de colágeno. 1 600 X. **b.** Tendinocito visto con más aumento en el que se observan siluetas prominentes de retículo endoplasmático rugoso (RER). Las fibras de colágeno (C) se ven compuestas por fibrillas de colágeno muy juntas. Las flechas señalan las evaginaciones de los tendinocitos. 9 500 X. **Recuadro.** Fotomicrografía de un tendón. Obsérvese la disposición ordenada y regular de los haces de fibras de colágeno. Los tendinocitos se alinean en hileras entre las fibras de colágeno. 200 X. (Fotomicrografías electrónicas modificadas de Rhodin J. Histology. New York: Oxford University Press, 1974).

denso irregular, las fibras del tejido conjuntivo denso regular son la característica principal y hay poca presencia de MEC. Sin embargo, en el tejido conjuntivo denso regular, las fibras se disponen en haces paralelos y están muy juntas para ofrecer la mayor resistencia posible. Las células que producen y mantienen las fibras están comprimidas y alineadas entre los haces de fibras.

- Los **tendones** son estructuras semejantes a un cable que se fijan al músculo y al hueso. Están formados por haces paralelos de fibras de colágeno. Entre estos haces se encuentran hileras de fibroblastos llamados tendinocitos (fig. 6-4 y lámina 5, pág. 206). Los tendinocitos están rodeados por una MEC especializada que los separa de las fibrillas de colágeno de sostén. Al realizar un corte transversal del tendón con tinción de H&E, los tendinocitos presentan un aspecto estrellado. En las fotomicrografías electrónicas de transmisión (MET) de cortes paralelos al eje longitudinal de los tendones, se ve que las evaginaciones citoplasmáticas de la célula se ubican entre las fibras y aparecen como láminas citoplasmáticas delgadas. No obstante, en la mayoría de los cortes longitudinales con tinción de H&E, los tendinocitos aparecen apenas como filas de núcleos basófilos con su característica forma aplanada. Las láminas citoplasmáticas que se extienden desde el cuerpo de los tendinocitos no suelen ser visibles en los cortes longitudinales con H&E, ya que se confunden con las fibras de colágeno. La sustancia del tendón está rodeada por una cápsula de tejido conjuntivo delgado, el **epitendón**, en la cual las fibras de colágeno no están tan ordenadas (lámina 5, pág. 206). Normalmente, el tendón está subdividido en pequeños fascículos por el **endotendón**, una extensión de tejido conjuntivo del epitendón. Éste contiene los pequeños vasos sanguíneos y nervios del tendón.
- Los **ligamentos**, al igual que los tendones, están compuestos por fibras y fibroblastos dispuestos de forma paralela. Las fibras de los ligamentos, sin embargo, tienen una disposición menos regular que la de los tendones. Los ligamentos unen un hueso con otro, lo cual en ciertos lugares, como la columna vertebral, necesita cierto grado de elasticidad. Aunque el colágeno es la principal fibra extracelular de la mayoría de los ligamentos, algunos de los ligamentos asociados con la columna vertebral (p. ej., los ligamentos amarillos) contienen muchas más fibras elásticas y menos fibras de colágeno. Estos ligamentos se denominan **ligamentos elásticos**.
- Las aponeurosis se asemejan a tendones anchos y planos. En lugar de fibras dispuestas de forma paralela, las fibras de las aponeurosis se organizan en varias capas. Los haces de fibras de colágeno de una capa tienden a disponerse en un ángulo de 90° con respecto a los haces de las capas vecinas. Las fibras dentro de cada una de las capas están dispuestas en agrupaciones regulares. Por lo tanto, la aponeurosis es un tejido conjuntivo denso regular. Esta **disposición ortogonal** también está presente en la córnea del ojo y es la responsable de su transparencia.



FIBRAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Las fibras del tejido conjuntivo se dividen en tres clases principales.

Las fibras del tejido conjuntivo están presentes en distintas cantidades, según las necesidades estructurales o la función del tejido conjuntivo. Cada tipo de fibra es producida por los fibroblastos y se compone de proteínas de cadenas peptídicas

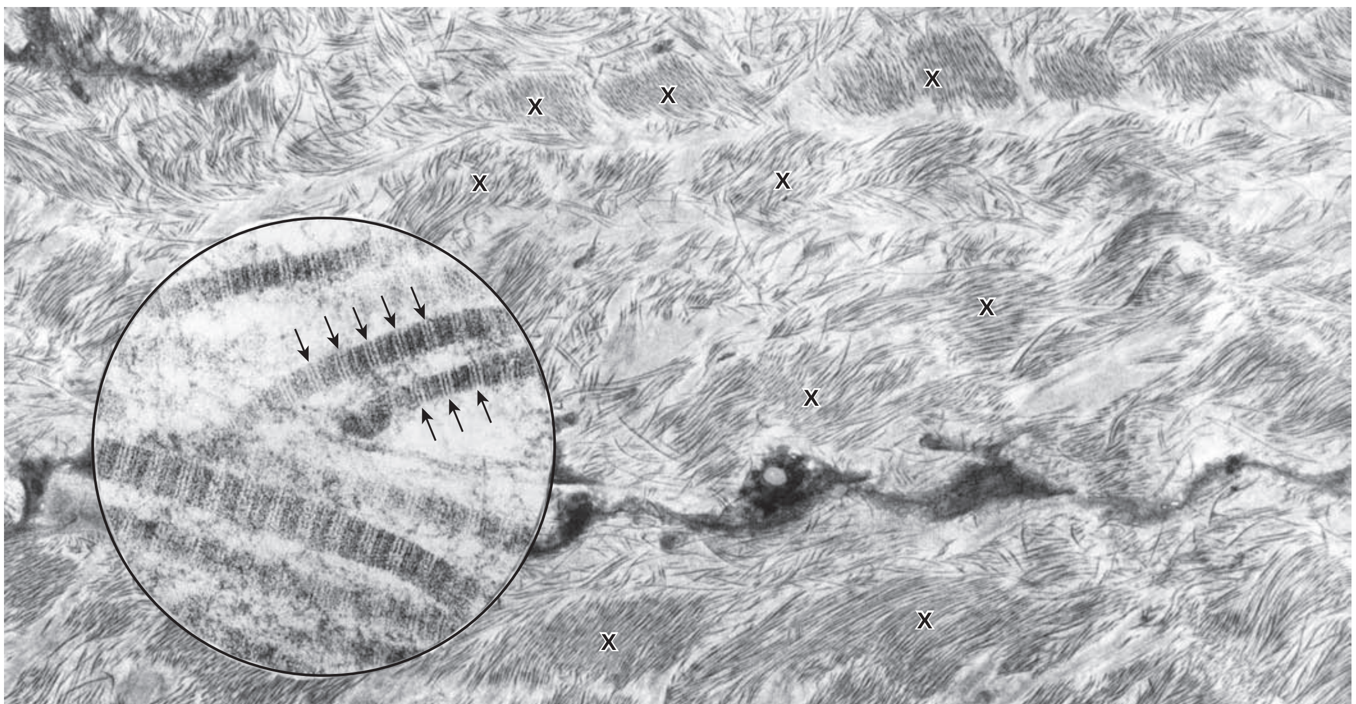


FIGURA 6-5 ▲ Fibrillas de colágeno en tejido conjuntivo denso irregular. Fotomicrografía electrónica del tejido conjuntivo denso irregular de la cápsula testicular de un varón joven. Las fibrillas de colágeno filiformes se agrupan en algunas regiones (X) y forman haces bastante gruesos; en otras regiones, las fibrillas están más dispersas. 9 500 X. Recuadro. Cortes longitudinales de fibrillas de colágeno de la misma muestra vistas con más aumento. Obsérvese el patrón de bandas transversales. Las flechas indican el patrón de repetición de 68 nm. 75 000 X.

largas. Las siguientes son los distintos tipos de fibras del tejido conjuntivo:

- **Fibras de colágeno**
- **Fibras reticulares**
- **Fibras elásticas**

Fibras y fibrillas de colágeno

Las fibras de colágeno son el tipo de fibra más abundante del tejido conjuntivo.

Las **fibras de colágeno** son el componente estructural más abundante del tejido conjuntivo. Son flexibles y tienen una resistencia tensora notable. Bajo el microscopio óptico, normalmente las fibras de colágeno aparecen como estructuras onduladas de espesor variable y longitud indeterminada. Se tiñen fácilmente con eosina y otros colorantes ácidos. También se pueden colorear con el azul de anilina, utilizado en la técnica tricrómica de Mallory para el tejido conjuntivo, o con el verde luz, utilizado en la técnica de Masson.

Con la microscopía electrónica de transmisión (MET), las fibras de colágeno aparecen como haces de subunidades filamentosas finas. Estas subunidades son fibrillas de colágeno (fig. 6-5). Dentro de cada fibra, las **fibrillas de colágeno** tienen un diámetro relativamente uniforme. Sin embargo, en distintos sitios y en distintas etapas de desarrollo, las fibrillas varían en tamaño. En los tejidos en desarrollo o inmaduros, las fibrillas pueden tener no más de 15 nm o 20 nm de diámetro. En el tejido conjuntivo denso regular que se encuentra en los tendones y en otros tejidos sujetos a una tensión considerable, pueden medir hasta 300 nm de diámetro.

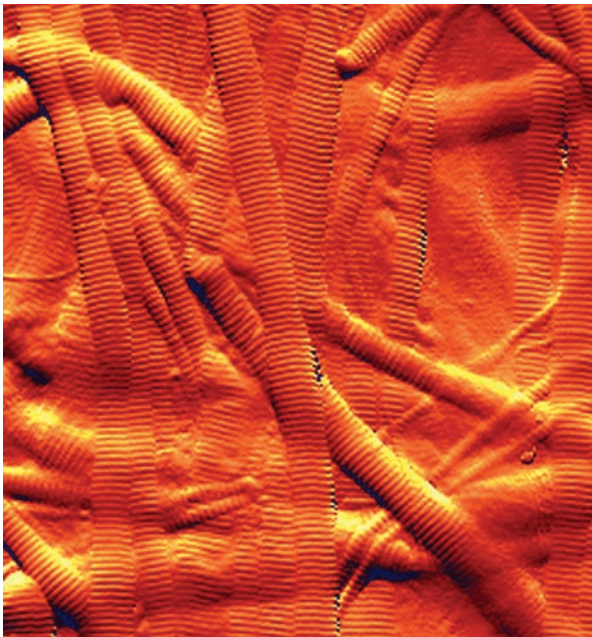


FIGURA 6-6 ▲ Fibrillas de colágeno en el tejido conjuntivo denso irregular. Esta imagen de fibrillas de colágeno tipo I en el tejido conjuntivo, obtenida con el microscopio de fuerza atómica, permite observar el patrón de bandas en la superficiede las fibrillas de colágeno. Nótese la orientación desordenada de las fibrillas de colágeno que están superpuestas y se entrecruzan en la matriz del tejido conjuntivo. 65 000 X. (Gentileza de la Dra. Gabriela Bagordo, JPK Instruments AG, Berlín, Alemania).

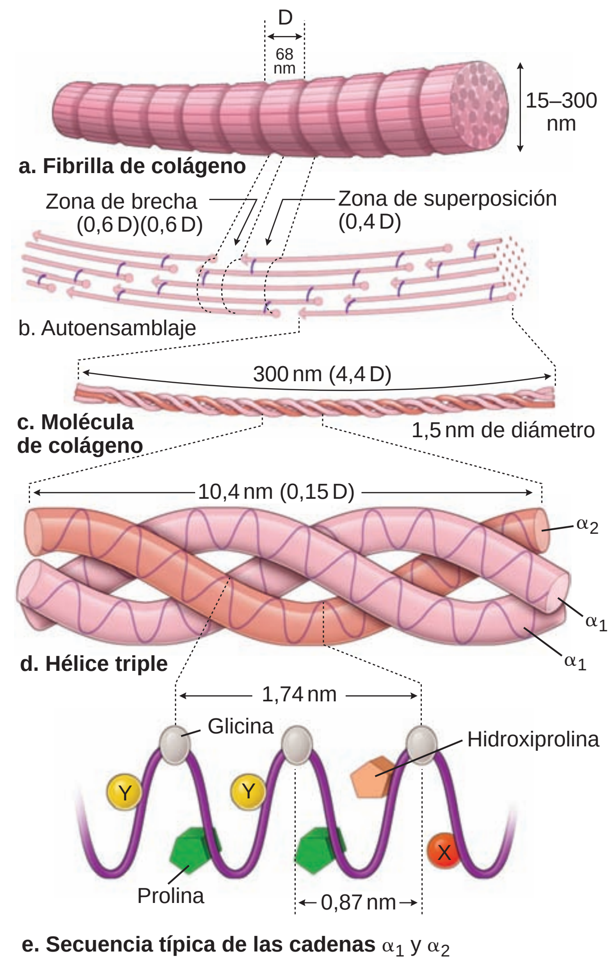


FIGURA 6-7 ▲ Diagrama que ilustra las características moleculares de una fibrilla de colágeno tipo I en un orden de detalle estructural creciente. a. Fibrilla de colágeno que exhibe bandas periódicas con una distancia (*D*) de 68 nm entre las bandas que se repiten. **b.** Cada fibrilla se autoensambla a partir de moléculas de colágeno dispuestas de forma escalonada, que presentan enlaces cruzados covalentes con residuos de lisina e hidroxilisina en las moléculas adyacentes *(enlaces púrpuras)*. **c.** Cada molécula tiene alrededor de 300 nm de longitud y 1,5 nm de diámetro. **d.** La molécula de colágeno es una hélice triple de unión cruzada por numerosos enlaces de hidrógeno entre las prolinas y las glicinas. **e.** La hélice triple consiste en tres cadenas α. Cada tercer aminoácido de la cadena α es una glicina. La posición X que sigue a la glicina, suele ser una prolina y la posición Y que precede a la glicina, suele ser una hidroxiprolina. Algunos aminoácidos (p. ej., el ácido glutámico, la leucina, la fenilalanina) prefieren la posición X y otros prefieren la posición Y (p. ej., la arginina, la glutamina, la lisina, la metionina, la treonina).

Las fibrillas de colágeno presentan un patrón de bandas transversales de 68 nm.

Cuando las fibrillas de colágeno teñidas con osmio u otro metal pesado se examinan con el MET, muestran una secuencia de bandas transversales espaciadas regularmente y que se repiten cada 68 nm en toda su longitud (fig. 6-5, recuadro). Este patrón regular de bandas también se observa en la superficie de las fibrillas de colágeno cuando se examinan como el microscopio de fuerza atómica (MFA; fig. 6-6). El patrón de bandas es un reflejo de la estructura en subunidades de la fibrilla, específicamente del tamaño y la forma de la **molécula de colágeno** y la disposición de las moléculas que forman la fibrilla (fig. 6-7). La molécula de colágeno (que antes se llamaba tropocolágeno) mide unos 300 nm de largo por 1,5 nm

TABLA 6-2 Tipos de colágeno. Composición, ubicación y función

Tipo	Composición[a]	Ubicación	Funciones
I	$[\alpha1(I)]_2\alpha2(I)$	Tejido conjuntivo de la piel, hueso, tendones, ligamentos, dentina, esclera, fascias y cápsulas orgánicas (totaliza el 90% del colágeno del organismo)	Provee resistencia a fuerzas, tensiones y estiramiento
II	$[\alpha1(II)]_3$	Cartílago (hialino y elástico), notocordio y discos intervertebrales	Provee resistencia a la compresión intermitente
III	$[\alpha1(III)]_3$	Prominente en el tejido conjuntivo laxo de las vísceras (útero, hígado, bazo, riñón, pulmón, etc.), músculo liso, endoneuro, vasos sanguíneos y piel fetal	Forma las fibras reticulares, organizadas en forma de una malla laxa de fibras delgadas; provee sostén estructural para las células especializadas de diversos órganos y para los vasos sanguíneos
IV	$[\alpha1(IV)]_2\ \alpha2(IV)$ or $\alpha3(IV)\ \alpha4(IV)\ \alpha5(IV)$ or $[\alpha5(IV)]_2\ \alpha6(IV)$	Láminas basales de los epitelios, glomérulos renales y cápsula del cristalino	Provee sostén y barrera de filtración
V	$[\alpha1(V)]_2\ \alpha2(V)$ or $\alpha1(V)\ \alpha2(V)\ \alpha3(V)$	Distribución uniforme en todo estroma de tejido conjuntivo; podría estar relacionado con la red reticular; se ubica en las fibras reticulares de la pulpa roja esplénica	Localized at the surface of type I collagen fibrils along with type XII and XIV collagen to modulate biomechanical properties of the fibril
VI	$[\alpha1(VI)]_2\ \alpha2(VI)$ or $\alpha1(VI)\ \alpha2(VI)\ \alpha3(VI)$	Forma parte de la matriz cartilaginosa que rodea inmediatamente los condrocitos	Se ubica en la superficie de las fibrillas de colágeno tipo I junto con los colágenos tipo XII y XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla Fija el condrocito a la matriz; se une de forma covalente a las fibrillas de colágeno tipo I
VII	$[\alpha1(VII)]_3$	Presente en las fibrillas de anclaje de la piel, ojos, útero y esófago	Asegura la lámina basal a las fibras del tejido conjuntivo
VIII	$[\alpha1(VIII)]_2\ \alpha2(VIII)$	Producto de las células endoteliales	Facilita el movimiento de las células endoteliales durante la angiogénesis
IX	$\alpha1(IX)\ \alpha2(IX)\ \alpha3(IX)$	Se encuentra en el cartílago asociado con las fibrillas de colágeno tipo II	Estabiliza la red de fibras de colágeno tipo II del cartílago por interacción con las moléculas de proteoglucanos en sus intersecciones
X	$[\alpha1(X)]_3$	Producido por los condrocitos en la zona de hipertrofia del disco epifisiario normal	Contribuye con el proceso de mineralización ósea al formar las redes hexagonales necesarias para organizar los colágenos tipo II, IX, y XI dentro del cartílago
XI	$[\alpha1(XI)]_2\ \alpha2(XI)$ or $\alpha1(XI)\ \alpha2(XI)\ \alpha3(XI)$	Producido por los condrocitos; se asocia con las fibrillas de colágeno tipo II; forma el centro de las fibrillas de colágeno tipo I	Regula el tamaño de las fibrillas de colágeno tipo II; es indispensable para las propiedades cohesivas de la matriz cartilaginosa
XII	$[\alpha1(XII)]_3$	Aislado de piel y placenta; abundante en tejidos que deben soportar una gran tensión mecánica	Se ubica en la superficie de las fibrillas de colágeno tipo I junto con el colágeno tipo V y XIV para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla
XIII	$[\alpha1(XIII)]_3$	Colágeno transmembrana no habitual detectado en hueso, cartílago, intestino, piel, placenta y músculo estriado	Se asocia con la lámina basal junto con el colágeno tipo VII
XIV	$[\alpha1(XIV)]_3$	Aislado de la placenta; también se detecta en la médula ósea	Se ubica en la superficie de las fibrillas de colágeno tipo I junto con los colágenos tipo V y XII para modular las propiedades biomecánicas de la fibrilla; posee la propiedad de mediar la adhesión célula-célula firmemente
XV	$[\alpha1(XV)]_3$	Presente en tejidos derivados del mesénquima; se expresa en los músculos cardíaco y esquelético	Participa en la adhesión de la lámina basal al tejido conjuntivo subyacente
XVI	$[\alpha1(XVI)]_3$	Amplia distribución en el tejido; se asocia con los fibroblastos y con las células musculares lisas arteriales pero no se asocia con las fibrillas de colágeno tipo I	Contribuye a la integridad estructural del tejido conjuntivo

Continúa

TABLA 6-2 Tipos de colágeno. Composición, ubicación y función (continuación)

Tipo	Composición[a]	Ubicación	Funciones
XVII	$[\alpha1(XVII)]_3$	Otro colágeno transmembrana no habitual hallado en las membranas de las células epiteliales	Interactúa con las integrinas para estabilizar la estructura del hemidesmosoma
XVIII	$[\alpha1(XVIII)]_3$	Se halla en la membrana basal epitelial y vascular	Representa un proteoglucano de heparán sulfato de la membrana basal que se cree que inhiba la proliferación celular y la angiogénesis
XIX	$[\alpha1(XIX)]_3$	Descubierto a partir de la secuencia del ADNc del rabdomiosarcoma humano; presente en fibroblastos e hígado	La pronunciada interacción con los vasos y el estroma indica una participación en la angiogénesis
XX	$[\alpha1(XX)]_3$	Descubierto a partir del tejido embrionario de pollo; también se halla en el epitelio de la córnea, en el cartílago del esternón, y en los tendones	Se une a la superficie de otras fibrillas de colágeno
XXI	$[\alpha1(XXI)]_3$	Se encuentra en las encías, músculos cardíaco y esquelético y en otros tejidos con fibrillas de colágeno tipo I	Cumple alguna función en el mantenimiento de la arquitectura tridimensional de los tejidos conjuntivos densos
XXII	$[\alpha1(XXI\ I)]_3$	Se encuentra en las uniones miotendinosas, en los músculo cardíaco y esquelético, en la unión del cartílago articular y el líquido sinovial y en el límite entre los folículos pilosos y la dermis.	Pertenece a la familia FACIT; se expresa en las transiciones entre tejidos de la piel; influye en las interacciones epitelio-mesenquimatosas durante la morfogénesis y en el ciclo de los folículos pilosos
XXIII	$[\alpha3(XXIII)]_3$	Descubierto en células de tumores metastásicos; también se expresa en corazón, retina y células metastásicas del cáncer de próstata	Colágeno transmembranal; interactúa con las proteínas de la MEC (colágenos tipos XII y XXV, fibronectina, heparina); su expresión aumenta en pacientes con metástasis de cáncer prostático
XXIV	$[\alpha1(XXIV)]_3$	Se detectó su coexpresión con colágeno tipo I en el hueso en desarrollo y en el ojo	Colágeno de tipo fibrilar; considerado como una molécula antigua que regula la fibrilogénesis del colágeno tipo I en el hueso y en el ojo durante el desarrollo fetal
XXV	$[\alpha1(XXV)]_3$	Es un colágeno transmembrana específico del cerebro; descubierto en placas amiloides de cerebros de pacientes con enfermedad de Alzheimer; se expresa en exceso en las neuronas.	Se une al péptido β-amiloide fibrilizado de las placas de amiloide en la enfermedad de Alzheimer

[a]Cada molécula de colágeno está compuesta por tres cadenas polipeptídicas α entrelazadas en una configuración helicoidal. Los número romanos entre paréntesis en la segunda columna desde la izquierda (“Composición”), indican que las cadenas α poseen una estructura distintiva que difiere de las cadenas con números romanos diferentes. Así, por ejemplo, el colágeno tipo I posee dos cadenas α1 idénticas y una cadena α2; el colágeno tipo II posee tres cadenas α1 idénticas.

colágeno fibrilar; FACIT; colágeno formador de membranas basales; colágeno formador de redes hexagonales; colágenos transmembrana; multiplexinas.

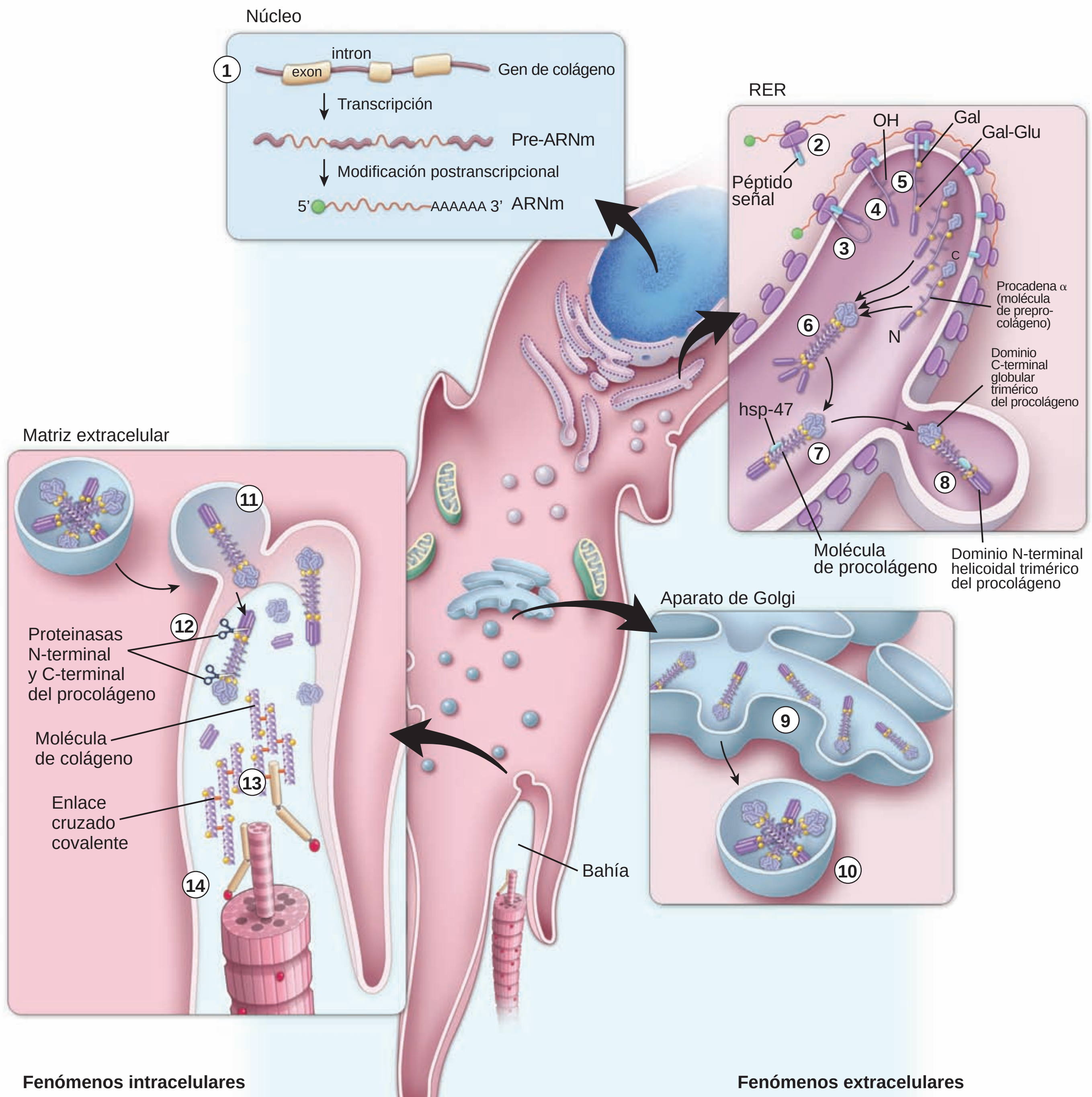
ADNc, ADN complementario; *FACIT,* colágenos asociados a fibrillas con hélice triple interrumpida; *MEC,* matriz extracelular.

de espesor y tiene una cabeza y una cola. Dentro de cada fibrilla, las moléculas de colágeno se alinean cabeza con cola en hileras superpuestas con brechas entre las moléculas de cada hilera y un desfase de un cuarto de molécula entre las hileras contiguas. Las brechas se pueden ver con claridad con el MFA (v. fig. 6-6). La resistencia a la tensión de la fibrilla es consecuencia de los enlaces covalentes que hay entre las moléculas de colágeno de hileras contiguas y no de las uniones cabeza con cola entre las moléculas de una hilera. El patrón de bandas transversales observado con el MET (v. fig. 6-5, recuadro) se debe en gran medida al depósito de osmio en el espacio que hay entre las cabezas y las colas de las moléculas encada hilera.

Cada molécula de colágeno es una hélice triple compuesta por tres cadenas polipeptídicas entrelazadas.

Cada **molécula de colágeno** consiste en tres cadenas polipeptídicas llamadas **cadenas α**. Las cadenas α se entrelazan para formar una hélice triple dextrógira (v. fig. 6-7d). De cada tres aminoácidos de la cadena, uno es una molécula de **glicina**, excepto en los extremos de las cadenas α. Una **hidroxiprolina** o una **hidroxilisina** suele preceder a cada glicina en la cadena; y una **prolina** con frecuencia sigue a cada glicina de la cadena. Junto con la prolina y la hidroxiprolina, la glicina es indispensable para la conformación en hélice triple (v. fig. 6-7e). En asociación con la hélice, hay también grupos sacáridos unidos a los residuos hidroxilisílicos. Es por estos grupos sacáridos que el colágeno se clasifica propiamente como una **glucoproteína**.

Las cadenas α que conforman la hélice no son todas iguales. Su tamaño varía entre 600 y 3 000 aminoácidos. Hasta



Fenómenos intracelulares

1. Formación del ARNm en el núcleo.
2. Inicio de la síntesis de las procadenas α con péptido señal por los ribosomas.
3. Síntesis de procadenas α en el RER.
4. Hidroxilación de residuos de prolina y lisina (se necesita vitamina C) y escisión de la péptido señal de la procadena α.
5. Glucosilación de residuos de hidroxilisilo específicos en el RER.
6. Formación de las moléculas de procolágeno de hélice triple desde un extremo C-terminal hacia el extremo N-terminal, a la manera de una cremallera.
7. Estabilización de la hélice triple mediante la formación de enlaces de hidrógeno y de disulfuro intracatenarios e intercatenarios y proteínas chaperonas (p. ej., hsp-47).
8. Transporte de las moléculas de procolágeno hacia el aparato de Golgi.
9. Envasado de las moléculas de procolágeno en vesículas de secreción por el aparato de Golgi.
10. Movimiento de las vesículas hacia la membrana plasmática, con la colaboración de las proteínas motoras moleculares asociadas con microtúbulos.

Fenómenos extracelulares

11. Exocitosis de las moléculas de procolágeno.
12. Escisión del dominio C-terminal globular trimérico y del dominio N-terminal helicoidal trimérico del procolágeno por las proteinasas N-terminal y C-terminal del procolágeno.
13. Polimerización (autoensamblaje) de las moléculas de colágeno para formar fibrillas de colágeno (en las bahías del fibroblasto) con el establecimiento de enlaces cruzados covalentes.
14. Incorporación de otros colágenos (p. ej., tipo V, FACIT, etc.) en las fibrillas de colágeno.

FIGURA 6-8 ▲ Biosíntesis del colágeno. Representación esquemática de los fenómenos biosintéticos y de los orgánulos que participan en la síntesis del colágeno. Los números en negrita corresponden a los fenómenos de la biosíntesis del colágeno que aparecen numerados en la lista debajo de la figura.

ahora, se han identificado al menos 42 tipos de cadenas α codificadas por diferentes genes cuyos *loci* se encuentran de distintos cromosomas. Se han categorizado unos 29 tipos de colágeno teniendo en cuenta las combinaciones de las cadenas α que contienen. Estos colágenos diversos se clasifican con números romanos del I al XXIX según su fecha de descubrimiento. Una molécula de colágeno puede ser homotrimérica (compuesta por tres cadenas α idénticas) o **heterotrimérica** (formada por dos o hasta tres cadenas α diferentes).

Por ejemplo, el **colágeno tipo I**, que se encuentra en los tejidos conjuntivos denso y laxo es heterotrimérico. Dos de las cadenas α, identificadas como α1, son idénticas, y una, identificada como α2, es diferente. Así, en la nomenclatura de los colágenos, se designa $[\alpha\ 1(I)]_2\alpha 2(I)$ (tabla 6-2). El **colágeno tipo II** es homotrimérico y está presente en la hialina y en el cartílago elástico, donde aparece en forma de fibrillas muy delgadas. Las moléculas de colágeno de tipo II están compuestas por tres cadenas α idénticas. Puesto que estas cadenas α son diferentes de los otros colágenos, el colágeno tipo II se designa$[\alpha 1(II)]_3$.

Según su patrón de polimerización, se pueden identificar varias clases de colágeno.

La mayoría de las moléculas de colágeno se polimerizan en agregados supramoleculares, como fibrillas o redes, y se dividen en distintos subgrupos según sus semejanzas estructurales o según la secuencia de aminoácidos.

- Los **colágenos fibrilares** incluyen las moléculas de colágeno tipos I, II, III, V, y XI. Estos tipos se caracterizan por presentar repeticiones ininterrumpidas de glicina-prolina-hidroxiprolina y se aglomeran para formar fibrillas con bandas de 68 nm (como se ilustra en la fig. 6-7a).
- Los **colágenos asociados con fibrillas con hélices triples interrumpidas** (**FACIT**, del ing. *fibril-associated collagens with interrupted triple helixes*) exhiben interrupciones en sus hélices triples que le aportan flexibilidad a la molécula. Se encuentran en la superficie de las distintas fibrillas y están representados por los colágenos de tipos IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, y XXII. Por ejemplo, la molécula de colágeno tipo IX se une e interactúa con el colágeno tipo II en el cartílago, a la altura de las intersecciones con las fibrillas. Sirve para estabilizar este tejido mediante la unión de las fibrillas de colágeno tipo II con los proteoglucanos de la MEC.
- Los **colágenos formadores de redes hexagonales** están representados por los colágenos tipos VIII y X.
- Los **colágenos transmembrana** son los tipos XIII (que se hallan en las adhesiones focales), XVII (que se encuentran en los hemidesmosomas), XXIII (que aparecen en las células cancerígenas metastásicas) y XXV (un tipo de colágeno específico del encéfalo).
- Las **multiplexinas** (colágenos con dominios en hélice triple e interrupciones múltiples) comprenden los colágenos de tipos XV y XVIII, que se hallan en las zonas de la membrana basal.
- Los **colágenos formadores de la membrana basal** incluyen el colágeno tipo IV, que es el responsable de la supraestructura de colágeno en la membrana basal de las células epiteliales (pág. 151); el colágeno tipo VI, que forma los filamentos perlados y el colágeno tipo VII, que forma las fibrillas de anclaje que fijan la membrana basal a la MEC.
- En la tabla 6-2 se presenta un lista de los colágenos caracterizados hasta el momento (I al XXV), incluidas sus variaciones estructurales y algunas de las funciones que se les atribuyen en la actualidad. Los tipos de colágenos de identificación reciente (XXVI al XXIX) aún no se han caracterizado por completo y, por lo tanto, no se incluyen en la tabla.

Biosíntesis y degradación de las fibras de colágeno

La formación de fibras de colágeno comprende fenómenos que ocurren dentro y fuera del fibroblasto.

La producción de **colágeno fibrilar** (I, II, III, V, y XI) comprende una serie de fenómenos dentro del fibroblasto que llevan a la generación de **procolágeno**, el precursor de la

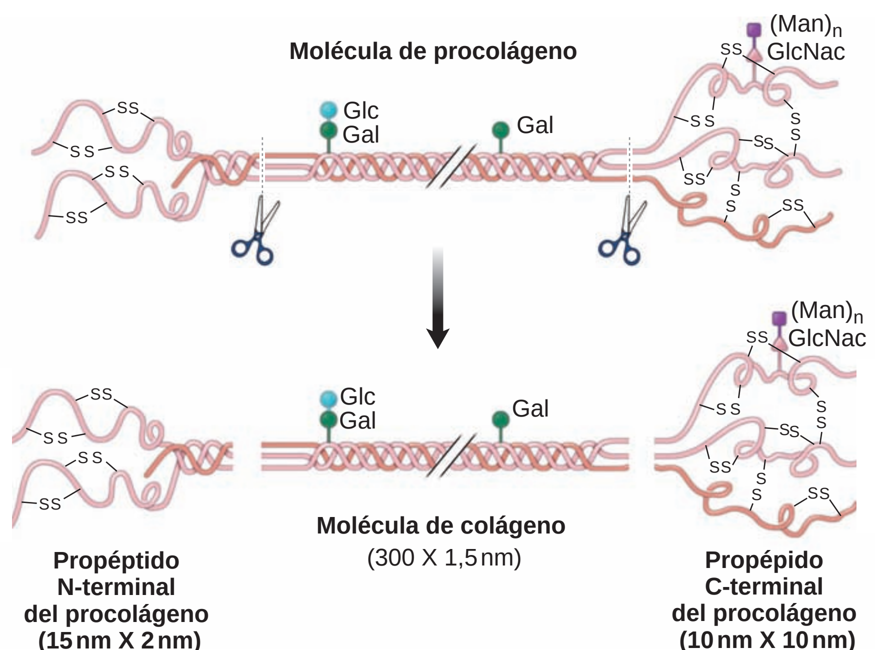


FIGURA 6-9 ▲ Escisión de la molécula de procolágeno. Esquema de una molécula de procolágeno con sus extremos N-terminal y C-terminal. Las tijeras en la parte superior de la ilustración señalan el sitio donde los extremos C y N terminales son separados, por acción de la carboxipeptidasa y aminopeptidasa, respectivamente, de la molécula de procolágeno para formar la molécula de colágeno. En el extremo C-terminal de la molécula, la subunidad de sacárido es GlcNac (N-acetilglucosamina) unida a manosa $(Man)_n$. El propéptido N-terminal globular es más pequeño y posee dominios helicoidales triples y no triples cortos, mientras que el propéptido C-terminal es más grande y posee un solo dominio helicoidal no triple.

molécula de colágeno. Estos acontecimientos suceden en orgánulos limitados por membrana dentro de la célula. La producción de la fibrilla propiamente dicha ocurre fuera de la célula e involucra la actividad enzimática en la membrana plasmática para producir la molécula de colágeno, seguida por el armado de las moléculas en las fibrillas en la MEC, bajo la dirección de la célula (fig. 6-8).

La biosíntesis de la molécula de colágeno comprende una serie de fenómenos intracelulares.

Los pasos de la biosíntesis de casi todos los colágenos fibrilares son semejantes, pero el **colágeno tipo I** ha sido estudiado con más detalle. En términos generales, el mecanismo de síntesis para las moléculas de colágeno es similar a otros mecanismos de secreción constitutivos utilizados por la célula. Las características singulares de la **biosíntesis del colágeno** se expresan en los múltiples pasos del procesamiento postraducccional que son necesarios para preparar la molécula para el proceso de armado extracelular. Así, se comprueba lo siguiente:

- Las cadenas α de colágeno se sintetizan en el RER en la forma de precursores largos que contienen propéptidos globulares grandes en los extremos aminoterminal y carboxiloterminal, llamados **procadenas α (moléculas de preprocolágeno)**. Los polipéptidos recién sintetizados se depositan simultáneamente en las cisternas del RER, donde comienza el procesamiento intracelular.
- Dentro de las cisternas del RER, ocurren varias modificaciones postraduccionales de las moléculas de preprocolágeno, a saber:
  - Escisión del péptido señal aminoterminal.
  - Hidroxilación de residuos de prolina y lisina mientras los polipéptidos continúan en la conformación no helicoidal. El **ácido ascórbico (vitamina C)** es un cofactor necesario para la adición de grupos hidroxilos a los residuos de prolina y lisina en las procadenas α por parte de las enzimas prolilhidroxilasas y lisilhidroxilasas. Sin la hidroxilación de los residuos de prolina y lisina, no se pueden formar los vínculos de hidrógeno esenciales para la estructura final de la molécula de colágeno. Esto explica por qué las heridas no cicatrizan y se ve afectada la osificación en el **escorbuto** (insuficiencia de vitamina C).

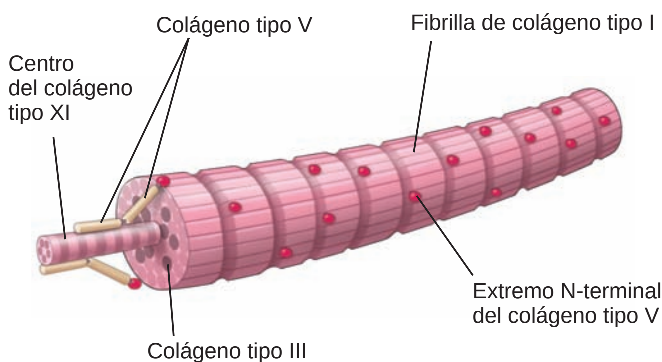


FIGURA 6-10 ▲ Fibrilla de colágeno tipo I. La fibrilla de colágeno tipo I contiene pequeñas cantidades de otros colágenos, como los tipos II, III, V y XI. Obsérvese que el centro de la fibrilla contiene colágenos tipos V y XI, que contribuyen a iniciar el armado de la fibrilla de colágeno tipo I.

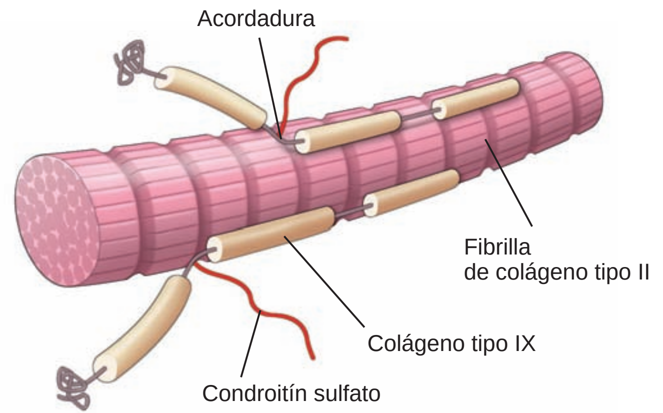


FIGURA 6-11 ▲ Fibrilla de colágeno tipo II. Este diagrama ilustra la interacción entre las fibrillas de colágeno tipo II y las moléculas de colágeno tipo IX en la matriz cartilaginosa. El colágeno tipo IX proporciona el vínculo entre las fibrillas de colágeno y las moléculas de GAG, lo cual estabiliza la red de fibras cartilaginosas.

  - Adición de grupos sacáridos *O*-ligados a algunos residuos de hidroxilixina (glucosilación) y sacáridos *N*-ligados a las dos posiciones terminales.
  - Formación de la estructura globular en el extremo carboxiterminal, la cual se estabiliza por enlaces disulfuro. La formación de esta estructura asegura la alineación correcta de las tres cadenas α durante la formación de la hélice triple.
  - Formación de una hélice triple (con inicio en el extremo carboxiterminal) por tres cadenas α, excepto en los extremos donde las cadenas polipeptídicas permanecen sin enrollarse.
  - Formación de enlaces de hidrógeno y disulfuro intracatenarios e intercatenarios, que influyen en la forma de la molécula.
  - Estabilización de la molécula helicoidal triple mediante la unión de la proteína chaperona hsp47, que impide a su vez la aglomeración prematura de los trímeros dentro de la célula. La molécula resultante es el **procolágeno**.
- Las moléculas de procolágeno plegadas pasan al aparato de Golgi y comienzan a agruparse en pequeños conjuntos. Este agrupamiento se logra mediante asociaciones laterales entre los extremos no enrollados de las moléculas de procolágeno. Moléculas de procolágeno libres y acumuladas en aglomeraciones pequeñas se envasan en vesículas secretoras y se transportan hacia la superficie celular.

La formación de fibrillas de colágeno (fibrilogénesis) comprende acontecimientos extracelulares.

- A medida que es secretado por la célula, el procolágeno es convertido en una **molécula de colágeno maduro** por la procolágeno peptidasa asociada con la membrana celular, que escinde los extremos no helicoidales del procolágeno (fig. 6-9). Las concentraciones séricas del **propéptido N-terminal del procolágeno tipo I** (**PINP**) se pueden cuantificar y utilizar como indicadores del metabolismo del colágeno tipo I. Una concentración elevada de PINP indica un aumento en la producción de colágeno tipo I, el cual se asocia con metástasis ósea en el cáncer de mama y próstata.

CUADRO 6-1 Correlación clínica: colagenopatías

La importancia de la función de los colágenos en el organismo queda demostrada por las **colagenopatías** (enfermedades del colágeno), que son provocadas por una insuficiencia o una anomalía en la producción de colágenos específicos. La mayoría de las colagenopatías se atribuyen a mutaciones en genes que codifican las cadenas α en los diversos colágenos. La mutación de los colágenos produce una amplia variedad de trastornos genéticos que van desde leves hasta mortales, según la mutación del gen y su efecto posterior sobre la estructura molecular del colágeno y su función en el organismo. En el futuro, el tratamiento genético podría llegar a usarse para controlar el depósito de colágeno defectuoso o para revertir el proceso patológico provocado por los genes mutados. La siguiente tabla detalla las colagenopatías más frecuentes en los seres humanos:

Colagenopatías humanas más frecuentes

Tipo de colágeno	Enfermedad	Síntomas
I	Osteogénesis imperfecta	Fracturas frecuentes después de traumatismos leves, huesos frágiles, anomalías dentarias, piel delgada, tendones débiles, escleróticas azules, hipoacusia progresiva
II	Displasia de Kniest; acondrogénesis tipo 2	Baja estatura, restricción en la movilidad de las articulaciones, cambios oculares que llevan a la ceguera, metáfisis anchas y anomalías articulares observadas en las radiografías
III	Síndrome de hipermovilidad de Ehlers-Danlos, tipo 3 (posee una mutación adicional del gen de tenascina-X); síndrome vascular de Ehlers-Danlos, tipo 4	Tipo 3: hipermovilidad de todas las articulaciones, dislocaciones, deformidad en las articulaciones de los dígitos y aparición temprana de osteoartritis Tipo 4: piel delgada pálida y traslúcida, hematomas graves y morbilidad y mortalidad precoces (producto de la rotura de vasos y de órganos internos)
IV	Síndrome de Alport	Hematuria por alteraciones estructurales en la membrana basal glomerular del riñón, hipoacusia progresiva y lesiones oculares
V	Síndrome clásico de Ehlers-Danlos, tipos 1 y 2 (incluye mutaciones adicionales del gen del colágeno tipo I)	Síntomas idénticos a los del tipo 3, pero con el añadido de problemas en la piel (fragilidad, hiperelasticidad, cicatrización tardía de heridas); el tipo 1 manifiesta anomalías dérmicas más graves que las del tipo 2
VII	Síndrome de Kindler	Cuadro grave con formación de ampollas y cicatrices en la piel después traumatismos leves, producto de la falta de fibrillas de anclaje
IX	Displasia epifisaria múltiple (MED)	Deformaciones esqueléticas producto de displasia y trastornos en la osificación endocondral (MED); enfermedad degenerativa prematura de las articulaciones
X	Condrodisplasia metafisiaria de Schmid	Deformaciones esqueléticas caracterizadas por modificaciones de los cuerpos vertebrales y condrodisplasia de las metáfisis de los huesos largos
XI	Síndrome de Weissenbacher-Zweymuller, síndrome de Stickler (incluye mutaciones adicionales del gen del colágeno tipo II)	Características clínicas similares a las colagenopatías de tipo II además de deformaciones craneofaciales y esqueléticas, miopía grave, desprendimiento de la retina e hipoacusia progresiva
XVII	Epidermólisis ampollar benigna atrófica generalizada (GABEB)	Dermatopatía ampollar con separación dermoepidérmica inducida mecánicamente; la epidermólisis ampollar es producto de hemidesmosomas defectuosos, atrofia cutánea, distrofia ungular y alopecía

- Las moléculas de colágeno aglomeradas, entonces, se alinean para formar las **fibrillas de colágeno** definitivas en un proceso conocido como **fibrilogénesis.** La célula controla la disposición ordenada de las fibrillas neoformadas al dirigir las vesículas secretoras a un sitio focalizado en la superficie para su descarga. A su vez, la célula crea sitios especializados de armado de colágeno llamados **bahías.** Estas invaginaciones de la superficie celular permiten que las moléculas se acumulen y se ensamblen (v. fig. 6-8). Dentro de la bahía, las moléculas de colágeno se alinean en hilera y se autoensamblan de modo longitudinal cabeza con cola. También se aglomeran lateralmente, escalonadas en un cuarto de su longitud (v. fig. 6-7). A continuación, las moléculas de colágeno establecen enlaces cruzados entre sí por medio de uniones covalentes que se forman entre los grupos aldehído de lisina e hidroxilisina. La biogénesis

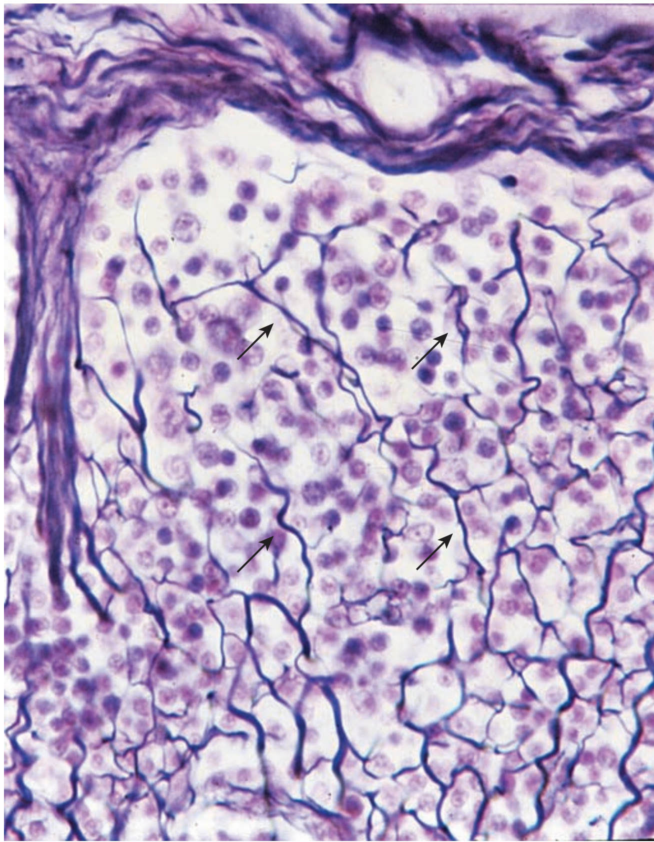


FIGURA 6-12 ▲ Fibras reticulares del ganglio linfático. Fotomicrografía de una impregnación argéntica en un ganglio linfático que permite ver la cápsula de tejido conjuntivo en la parte superior y una trabécula que se extiende desde ella en la parte izquierda. Las fibras reticulares *(flechas)* forman una red anastomosada irregular. 650 X.

del colágeno genera la formación de polímeros muy bien organizados llamados **fibrillas**. Las fibrillas, a su vez, se asocian entre sí para formar **fibras de colágeno** mayores, las cuales en relación con su peso tienen una resistencia tensora comparable a la del acero. Por ejemplo, una fibra de colágeno tipo I de 1 mm de diámetro puede soportar una carga de entre 10 kg y 40 kg antes de romperse.

Las fibrillas de colágeno a menudo están compuestas por más de un tipo de colágeno.

En general, los distintos tipos de colágenos fibrilares se arman en fibrillas compuestas por más de un tipo de molécula de colágeno. Por ejemplo, las **fibrillas de colágeno tipo I** suelen contener pequeñas cantidades de los tipos II, III, V y XI. En la actualidad, los estudios indican que el armado de las fibrillas de colágeno tipo I está precedido por la formación de un centro fibrilar que contiene moléculas de tipo V y tipo XI. A continuación, las moléculas de colágeno tipo I se depositan y polimerizan en la superficie de un centro fibrilar (fig. 6-10). Además, se incorporan pequeñas cantidades de moléculas tipo II y III a las fibrillas de colágeno tipo I. Los colágenos tipo V y XI son importantes reguladores de la fibrilogénesis. Controlan el espesor de las fibrillas tipo I por la limitación del depósito de moléculas de colágeno después de que la fibrilla ha alcanzado el diámetro deseado.

Las fibras de colágeno maduras por completo suelen asociarse con la familia FACIT de moléculas de colágeno que se hallan en su superficie. Por ejemplo, las fibrillas tipo I se asocian con los colágenos tipo XII y XIV. Estos colágenos colaboran con la organización tridimensional de las fibras dentro de la MEC. Las fibrillas de colágeno tipo II, que abundan dentro del cartílago, suelen tener un diámetro menor que las fibrillas tipo I. No obstante, estas fibrillas también se asocian con el colágeno tipo IX (que también forma parte del subgrupo FACIT). El colágeno tipo IX se halla en la superficie de la fibrilla de colágeno tipo II y la fija a los proteoglucanos y a otros componentes de la MEC del tejido cartilaginoso (fig. 6-11).

Varios tipos de células del tejido conjuntivo y del tejido epitelial sintetizan las moléculas de colágeno.

Las moléculas de colágeno se sintetizan en su mayoría por las células del tejido conjuntivo. Las mismas comprenden los equivalentes de fibroblastos en diversos tejidos (por ejemplo, los condrocitos en el cartílago, los osteoblastos en el hueso y los pericitos en los vasos sanguíneos). Además, las moléculas de colágeno de la membrana basal (v. pág. 152) son producidas por las células epiteliales. La síntesis del colágeno es regulada por interacciones complejas que incluyen factores de crecimiento, hormonas y citosinas. Por ejemplo, el factor de crecimiento transformante β (TGF-β) y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) estimulan la síntesis de colágeno mediante los fibroblastos, mientras que las hormonas esteroides (glucocorticoides) la inhiben.

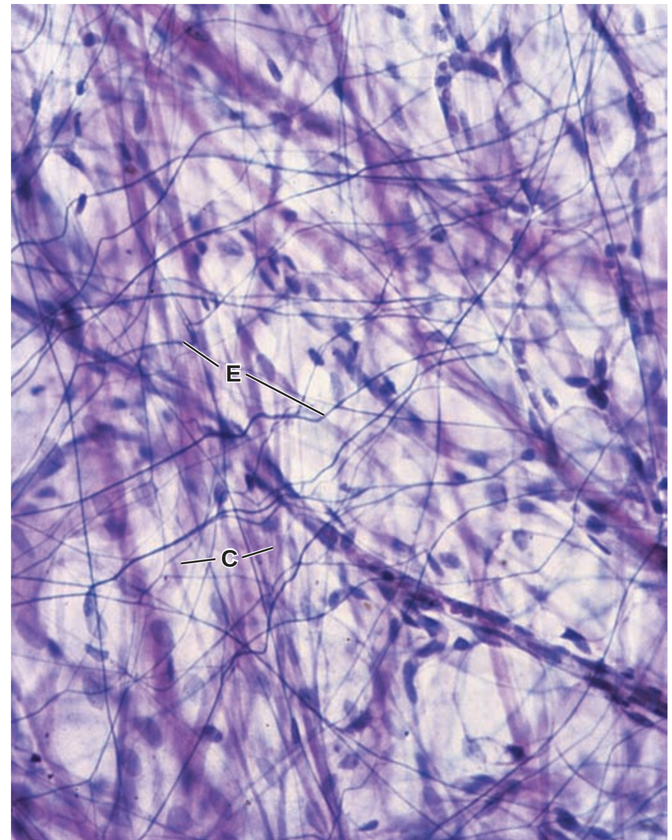


FIGURA 6-13 ▲ Fibras de colágeno y elásticas. Fotomicrografía de un montaje entero de mesenterio expandido teñido con resorcina-fucsina. El mesenterio es muy delgado y el microscopio puede enfocarse en todo el espesor del tejido. Las delicadas estructuras filiformes que se ramifican son fibras elásticas *(E)*. También son visibles las fibras de colágeno *(C)*. Estas últimas son mucho más gruesas y, si bien se entrecruzan, no son ramificadas. 200 X.

Mecanismos proteolíticos o fagocíticos degradan las fibras de colágeno.

Todas las proteínas del cuerpo se degradan y se resintetizan constantemente. Estos procesos permiten que los tejidos proliferen y sufran remodelado. Las fibras de colágeno también sufren un reemplazo lento pero constante. La vida media de las moléculas de colágeno varía de unos pocos días a varios años (por ejemplo, en la piel y el cartílago). La fragmentación inicial de las moléculas de colágeno insolubles ocurre mediante el desgaste mecánico, la acción de los radicales libres o la escisión por proteinasas. La degradación adcional está a cargo de enzimas específicas llamadas **proteinasas.** Los fragmentos de colágeno resultantes son fagocitados por las células y degradados por sus propias enzimas lisosomales. . En varias enfermedades se observa una **degradación excesiva del colágeno** (por ejemplo, degradación del colágeno del cartílago en la artritis reumatoidea o del colágeno del hueso en la osteoporosis). Las moléculas de colágeno secretadas se degradan principalmente por dos mecanismo diferentes:

- La **degradación proteolítica** tiene lugar fuera de las células mediante la actividad de las enzimas llamadas **metaloproteinasas de la matriz (MMP)**. Estas enzimas son sintetizadas y secretadas hacia la MEC por varios tipos de células del tejido conjuntivo (fibroblastos, condrocitos, monocitos, neutrófilos y macrófagos), algunas células epiteliales (queratinocitos de la epidermis) y células del cáncer. Las MMP incluyen **colagenasas** (que degradan los colágenos tipos I, II, III, y X), **gelatinasas** (que degradan la mayor parte de los colágenos desnaturalizados, laminina, fibronectina, y elastina), las **estromelisinas** (que degradan los proteoglucanos, la fibronectina y los colágenos desnaturalizados), las **matrilisinas** (que degradan el colágeno tipo IV y los proteoglucanos), las **MMP de membrana** (que son producidas por las células del cáncer y tienen una actividad fibrinolítica pericelular muy poderosa) y las **metaloelastasas macrofágicas** (que degradan la elastina, el colágeno tipo IV y la laminina).
  En general, las formas helicoidales triples no desnaturalizadas de las moléculas de colágeno son resistentes a la degradación de las MMP. En cambio, la mayoría de las MMP degradan el colágeno dañado o desnaturalizado (gelatina), con una prominente participación de las gelatinasas. La actividad de las MMP se puede inhibir de forma específica por los **inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs** = *tissue inhibitors of metalloproteinases*). Puesto que las células tumoraless invasoras (migrantes) secretan MMP, los investigadores estudian fármacos terapéuticos sintéticos que inhiben la actividad de las MMP para controlar la expansión de las células cancerosas.
- La degradación fagocítica ocurre intracelularmente y comprende la actividad de los macrófagos para eliminar los componentes de la MEC. Los fibroblastos también pueden fagocitar y degradar las fibrillas de colágeno dentro de sus lisosomas.

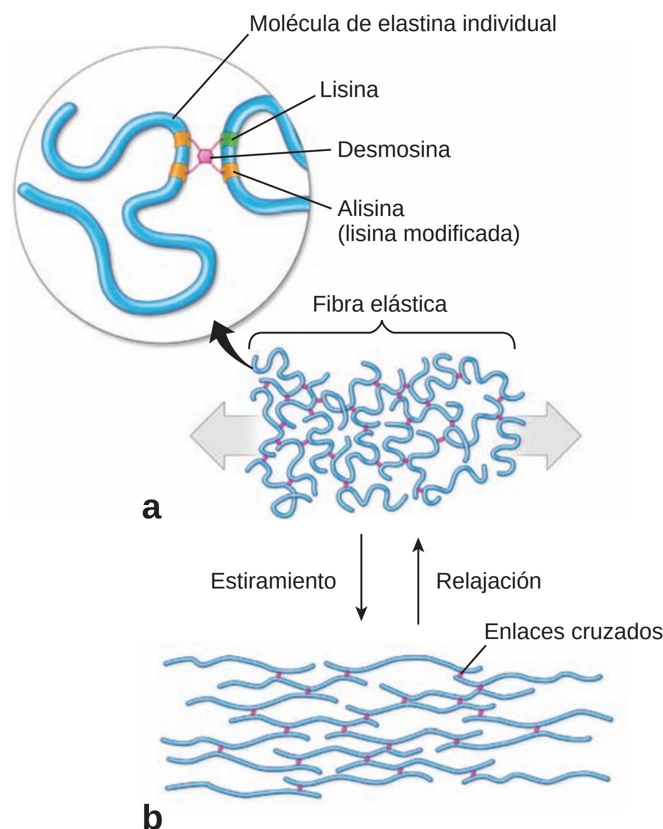


FIGURA 6-14 ▲ Diagrama de moléculas de elastina y su interacción a. Se observan moléculas de elastina unidas por enlaces covalentes entre desmosinas e isodesmosinas *(púrpura)* para formar, a su vez, una red entrelazada. El detalle muestra la molécula de elastina amplificada en su conformación individual y enrollada al azar con el enlace covalente formada por la desmosina. **b.** Se observa el efecto del estiramiento. Cuando la fuerza deja de actuar, la red vuelve a su estado de relajación, tal como se ve en el panel a. (Modificado con autorización de Alberts B, y cols. *Essential Cell Biology,* p. 153. Copyright 1997. Routledge, Inc., parte de The Taylor & Francis Group.)

Fibras reticulares

Las fibras reticulares proveen un armazón de sostén para los componentes celulares de los diversos tejidos y órganos.

Las **fibras reticulares** y las fibras de colágeno tipo I comparten una característica importante. Ambas están compuestas por fibrillas de colágeno. A diferencia de las fibras de colágeno, las fibras reticulares están conformadas por **colágeno tipo III.** Las fibrillas individuales que constituyen una fibra reticular muestran un patrón de bandas transversales de 68 nm (el mismo que las fibrillas de colágeno tipo I). Las fibrillas tienen un diámetro reducido (unos 20 nm), presentan un diseño ramificado y normalmente no se agrupan para formar fibras más gruesas.

En los preparados de rutina teñidos con H&E, no es posible identificar las fibras reticulares. Al ser observadas bajo el microscopio óptico con técnicas de tinción especiales, las fibras reticulares exhiben un aspecto filiforme. Dado que contienen una concentración mucho mayor de los mismos sacáridos que contienen las fibras de colágeno tipo I, las fibras reticulares se distinguen con facilidad si se utiliza la **reacción del ácido peryódico de Schiff (PAS)**. También se detectan con procedimientos especiales de impregnación argéntica, como los métodos de Gomori y Wilder. Las fibras aparecen negras después del tratamiento con plata; por lo tanto, se dice que son **argirófilas** (fig. 6-12). En estos preparados, las fibras de colágeno, que son más gruesas, se tiñen de color pardo.

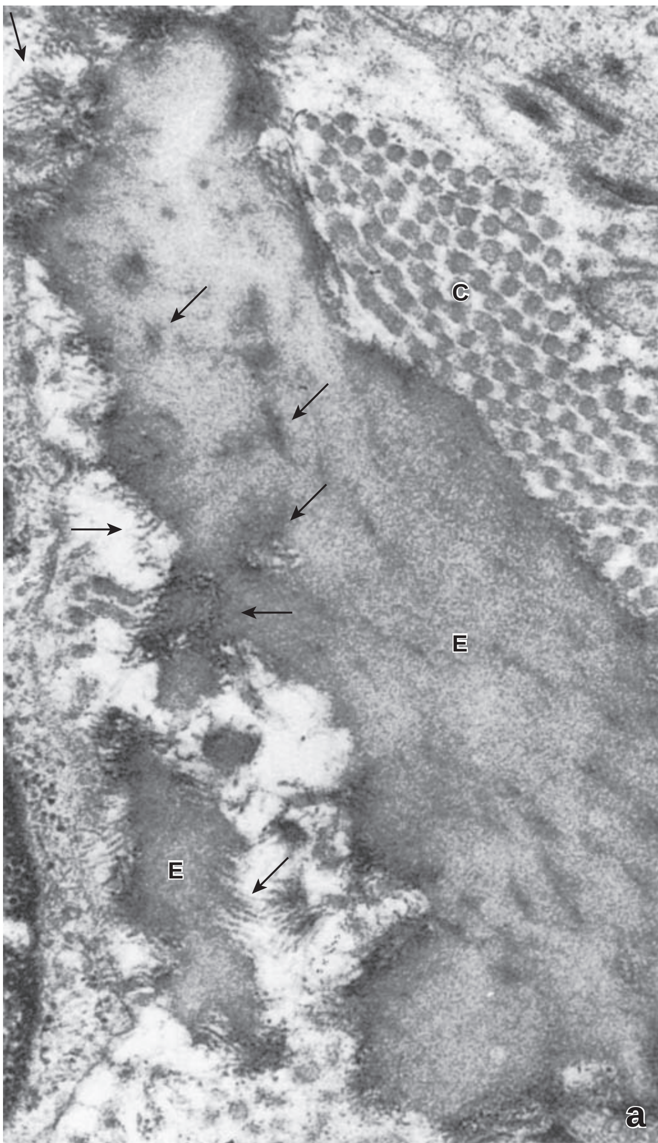
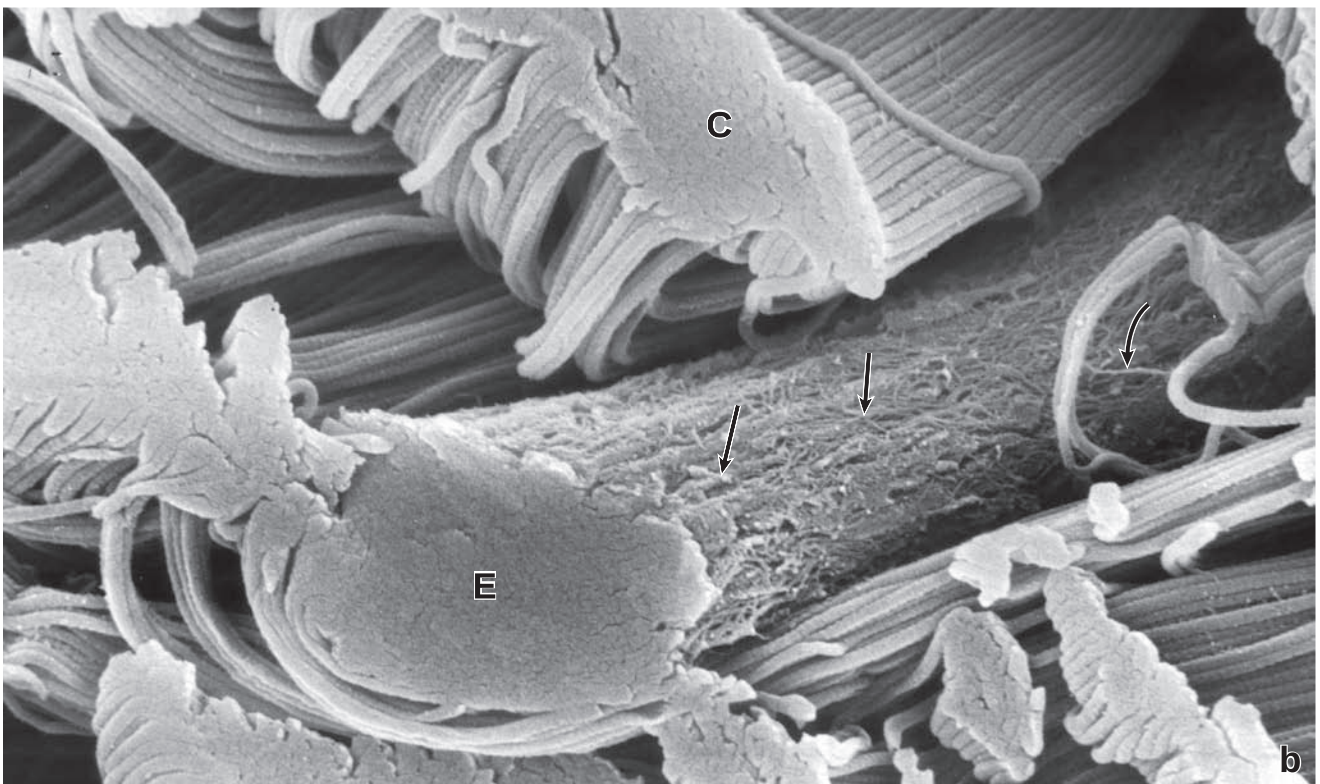


FIGURA 6-15 ▲ a. Fotomicrografía electrónica de una fibra elástica. La elastina *(E)* de la fibra posee un aspecto relativamente amorfo. Las microfibrillas de fibrillina *(flechas)* están presentes en la periferia y dentro de la sustancia de la fibra. En esta foto también se observan algunas fibrillas de colágeno *(C)*. 40 000X. **b. Fotomicrografía electrónica de barrido de una fibra elástica.** Esta fotomicrografía electrónica de barrido de un tejido conjuntivo denso irregular de la dermis, muestra la estructura de la fibra elástica *(E)* e ilustra su tamaño relativo en comparación con las fibrillas de colágeno *(C)* circundantes. Cabe destacar la presencia de pequeñas microfibrillas de fibrillina *(flechas)* en la superficie de la fibra elástica. 40 000 X. (Gentileza de Douglas R. Keene).



CUADRO 6-2 Correlación clínica: exposición al sol y cambios moleculares en la piel fotoenvejecida

El **envejecimiento cronológico** de la piel es un proceso complejo asociado con cambios funcionales y estructurales dentro del epitelio escamoso estratificado (epidermis), así como del tejido conjuntivo subyacente de la dermis. Cuando se intensifican estos cambios por una exposición prolongada al sol o a la radiación ultravioleta (UV), el proceso se conoce como **fotoenvejecimiento**. La exposición crónica al sol envejece la piel a un ritmo acelerado, en especial en las zonas expuestas del cuerpo como el rostro, el cuello, la superficie dorsal de las manos y de los antebrazos. Los signos clínicos asociados con el fotoenvejecimiento comprenden despigmentación, efélides, arrugas profundas, aumento de la laxitud y un mayor riesgo de cánceres cutáneos.

Los cambios más prominentes en la dermis de la piel fotoenvejecida, se relacionan con las fibras del tejido conjuntivo. En la piel envejecida normal, se observa una disminución en la producción de fibras de colágeno tipo I y tipo III. Sin embargo, estas alteraciones son más pronunciadas en las zonas expuestas al sol. La exposición a la luz solar afecta la biogénesis del colágeno porque altera los enlaces cruzados que se forman entre las moléculas de colágeno durante la fibrilogénesis (pág. 179). Estas alteraciones tienen como resultado la formación de fibras de colágeno con estabilidad anómala y disminución de la resistencia a la degradación enzimática.

La cantidad total de fibras elásticas también disminuye con la edad; sin embargo, en la piel fotoenvejecida, aumenta el número de fibras elásticas anómalamente gruesas y no funcionales. Estudios recientes realizados con **microfibrillas de fibrillina** de piel fotoenvejecida, permiten comprobar que la radiación solar afecta la red de microfibrillas. La exposición solar excesiva provoca cambios profundos en las microfibrillas de fibrillina. Se vuelven más escasas y truncadas, lo que conduce a la formación de una MEC con fibras elásticas aberrantes no funcionales que, finalmente, se degeneran y se convierten en masas amorfas y homogéneas con contenido de elastina.

El fotoenvejecimiento (dermatoheliosis) también se caracteriza por una degradación anómala de la matriz del tejido conjuntivo asociada con una acumulación de componentes matriciales no funcionales. Los fibroblastos y neutrófilos que está en las zonas cutáneas dañadas por la radiación secretan metaloproteinasas de la matriz (MMP-1 y MMP-9), elastasas y otros proteasas (catepsina G). Estas enzimas son moduladas por inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMP), que protegen las proteínas extracelulares de la degradación endógena. En la piel fotoenvejecida, las concentraciones de TIMP se reducen sensiblemente, lo cual contribuye aún más al daño actínico de la piel.

Las mejores estrategias para prevenir el daño causado por la radiación solar y por los rayos UV, es el uso de filtros solares físicos o químicos para impedir la penetración UV en la piel. También se utilizan otros métodos para tratar la piel dañada. Éstos incluyen la reducción de las reacciones inflamatorias cutáneas con fármacos antiinflamatorios, la inhibición de las actividades de la elastasa y otras MMP para evitar la degradación de la MEC y la estimulación natural o la aplicación de inhibidores sintéticos de las MMP para controlar la destrucción de la MEC del tejido conjuntivo.

Las fibras reticulares reciben su nombre por su organización en redes o mallas.

En el tejido conjuntivo laxo, las redes de **fibras reticulares** se hallan en la unión con el tejido epitelial, así como alrededor de los adipocitos, los vasos sanguíneos de pequeño calibre, los nervios y las células musculares. También se hallan en los tejidos embrionarios. La prevalencia de fibras reticulares es un indicador de madurez del tejido. Su presencia es importante en las primeras etapas de la curación de la herida y de la formación del tejido cicatrizal, donde aportan la fuerza mecánica inicial a la MEC recién sintetizada. A medida que progresa el desarrollo embrionario o la curación de la herida, las fibras reticulares se reemplazan gradualmente por las fibras de colágeno tipo I, que son más fuertes. Las fibras reticulares también funcionan como un estroma de sostén en los tejidos hematopoyético y linfático (pero no en el timo). En estos tejidos, un tipo especial de célula, la **célula reticular**, produce el colágeno de la fibra reticular. Esta célula posee una relación única con la fibra. Rodea la fibra con su citoplasma para así aislarla de los demás componentes del tejido.

En la mayoría de los demás sitios, las fibras reticulares son producidas por los fibroblastos. Algunas excepciones importantes a esta regla son el endoneuro de los nervios periféricos, donde las células de Schwann secretan fibras reticulares; la túnica media de los vasos sanguíneos y la muscularis (capa muscular) del tubo digestivo, donde las células musculares lisas secretan fibras reticulares y de colágeno.

Fibras elásticas

Las fibras elásticas permiten que los tejidos respondan al estiramiento y a la distensión.

Las **fibras elásticas** normalmente son más delgadas que las fibras de colágeno y están dispuestas en forma ramificada para formar una red tridimensional. Las fibras están entrelazadas con las fibras de colágeno para limitar la distensibilidad del tejido e impedir desgarros a causa de estiramientos excesivos (lámina 6, pág. 208).

Las fibras elásticas no se tiñen del todo bien con eosina, por lo cual no siempre se pueden distinguir de las fibras de colágeno en el preparado rutinario teñido con H&E. Debido a que las fibras elásticas se vuelven algo refráctiles con ciertos fijadores, se pueden distinguir de las fibras de colágeno en aquellas muestras teñidas con H&E cuando exhiben esta característica. Las fibras elásticas también pueden colorearse selectivamente con tinturas especiales como la orceína o la resorcina-fucsina, como se ve en la figura 6-13.

La propiedad elástica de la molécula de elastina se relaciona con su inusual esqueleto polipeptídico, que causa el enrollamiento aleatorio.

Las fibras elásticas son producidas por muchas de las mismas células que producen el colágeno y las fibras reticulares, en especial los fibroblastos y las células musculares lisas. Sin embargo, a diferencia de las fibras de colágeno, las fibras elásticas están conformadas por dos componentes estructurales: un

núcleo central de elastina y una red circundante de **microfibrillas de fibrillina**.

- La **elastina** (72 kDa) es una proteína que, como el colágeno, presenta abundancia de prolina y glicina. A diferencia del colágeno, tiene poca hidroxiprolina y carece por completo de hidroxilisina. La distribución aleatoria de las glicinas hace que la molécula de elastina sea hidrófoba y permite el enrollamiento al azar de sus fibras. Esto permite que las fibras elásticas se "deslicen" unas sobre otras o que se estiren y después retornen a su forma original. La elastina también contiene desmosina e isodesmosina, dos aminoácidos grandes que sólo se hallan en la elastina, y que son los responsables del enlace covalente existente entre las moléculas de elastina. Estos enlaces covalentes unen cuatro moléculas de elastina y forman vínculos cruzados de **desmosina** o de **isodesmosina** (fig. 6-14). La elastina forma fibras de espesor variable o capas laminares (como en las arterias elásticas). La elastina está codificada por uno de los genes más grandes del genoma humano. El gen de la elastina consta de 28 kilobases, pero menos del 10 % contiene la secuencia que codifica la elastina.
- La **fibrilina-1** (350 kDa) es una glucoproteína que forma delgadas microfibrillas de entre 10 nm y 12 nm de diámetro. Durante las etapas iniciales de la elastogénesis, las microfibrillas de fibrillina se utilizan como sustratos para el armado de las fibras elásticas. Primero se forman las microfibrillas; después se deposita la elastina sobre la superficie de las microfibrillas.
- La **emilina-1** (proteína localizada en la interfase elastina-microfibrillas, de 106 kDa) es otra glucoproteína que se encuentra en la interfase elastina-microfibrillas de fibrillina y que es probable que regule el depósito de elastina durante la formación de las fibras. Tanto las microfibrillas de fibrillina asociadas con la elastina como la emilina-1 tienen un papel preponderante en la regulación de la elastogénesis.

La falta de **microfibrillas de fibrillina** durante la elastogénesis provoca la formación de capas o láminas de elastina, como las que se hallan en los vasos sanguíneos. La expresión anómala del **gen de la fibrillina (FBN1)** se relaciona con el **síndrome de Marfan**, un trastorno autosómico dominante complejo del tejido conjuntivo. La inmunofluorescencia de

TABLA 6-3 Glucosaminoglucanos

Nombre	Peso molecular (kDa)	Composición disacárida	Ubicación	Funciones
Hialuronano	100–10 000	Ácido D-glucurónico + N-acetilglucosamina	Líquido sinovial, humor vítreo, MEC de los tejidos conjuntivos	Los polímeros grandes del hialuronano pueden desplazar un importante volumen de agua; por lo tanto, este polímero es un excelente lubricante y amortiguador de golpes.
Condroitín 4-sulfato	25	Ácido D-glucurónico + N-acetilgalactosamina 4-sulfatoe	Cartílago, hueso, válvulas cardíacas	Los condroitín sulfatos y el hialuronano son componentes fundamentales del agrecano que se halla en el cartílago articular. El agrecano le otorga al cartílago articular propiedades amortiguadoras de golpes.
Condroitín 6-sulfato	25	Ácido D-glucurónico + N-acetilgalactosamina 6-sulfato		
Dermatán sulfato	35	Ácido L-idurónico + N-acetilgalactosamina 4-sulfato	Piel, vasos sanguíneos, válvulas cardíacas	Se ha postulado que los proteoglucanos de dermatán sulfato desempeñan algún papel en la enfermedad cardiovascular, la oncogénesis, la infección, la curación de heridas, la fibrosis y en la modulación del comportamiento celular.
Queratán sulfato	10	Galactosa o galactosa 6-sulfato + N-acetilglucosamina 6-sulfato	Hueso, cartílago, córnea	Los proteoglucanos de queratán sulfato intervienen en el reconocimiento celular de los ligandos proteicos, la guía axónica, la movilidad celular, la transparencia de la córnea y la implantación del embrión.
Heparán sulfato	15	Ácido glucurónico o ácido L-idurónico 2-sulfato + N-sulfamilglucosamina o N-acetilglucosamina	Lámina basal, componente normal de la superficie celular	Facilita las interacciones con el factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y su receptor.
Heparina	40	Ácido glucurónico o ácido L-idurónico 2-sulfato + N-sulfamilglucosamina o N-acetilglucosamina 6-sulfato	Sólo en los gránulos de los mastocitos y basófilos	Cumple funciones como anticoagulante, facilita las interacciones con el FGF y su receptor.

MEC, matriz extracelular; *kDa*, kilodaltons.

una biopsia de la piel de una persona que padece este síndrome, muestra la falta de microfibrillas de fibrillina asociadas a la elastina. Una de las consecuencias de la enfermedad es un tejido elástico anómalo. Además, la mutación del **locus del gen de la emilina-1** causa alteraciones en la estructura fina de las fibras elásticas y en la morfología celular de las arterias elásticas.

Al observarse con el MET y el MES, la elastina aparece como una estructura amorfa de baja densidad electrónica. Por el contrario, las microfibrillas de fibrillina son electrodensas y se ven fácilmente dentro de la matriz de elastina (fig. 6-15). En las fibras maduras, las microfibrillas de fibrillina se ubican dentro de la fibra elástica y en su periferia. La presencia de microfibrillas dentro de la fibra se asocia con el proceso de crecimiento. Por lo tanto, a medida que se forma y engrosa la fibra, las microfibrillas quedan atrapadas dentro de la elastina recién depositada.

El material elástico es una sustancia extracelular importante en los ligamentos vertebrales, la laringe y las arterias elásticas.

En los ligamentos elásticos, el material elástico está compuesto por fibras gruesas intercaladas con fibras de colágeno. Algunos ejemplos de este material son los que se hallan en los ligamentos amarillos de la columna vertebral y los ligamentos nucales del cuello. En los ligamentos elásticos de las cuerdas vocales de la laringe hay presencia de fibras más delgadas.

En las arterias elásticas, el material elástico adopta la forma de láminas fenestradas, laminillas de elastina con aberturas o brechas. Las láminas se disponen en capas concéntricas entre las capas de células musculares lisas. Al igual que las fibras de colágeno de la túnica media de las paredes vasculares, el material elástico de las arterias es producido por las células musculares lisas, no por los fibroblastos. A diferencia de lo que ocurre con las fibras elásticas, no se hallan microfibrillas en las láminas. En las micrografías electrónicas sólo se puede observar el componente amorfo de elastina.

La elastina es sintetizada por los fibroblastos y las células musculares lisas vasculares.

Como ya se mencionó, las fibras elásticas son producidas por los fibroblastos o por las células musculares lisas dentro de las paredes de los vasos. La síntesis de elastina tiene un paralelismo con la producción de colágeno; de hecho, ambos procesos tienen lugar simultáneamente en una célula. La modificación y el armado ordenados del procolágeno y la proelastina, así como la síntesis de otros componentes del tejido conjuntivo, son controlados por péptidos señal que se incorporan en el comienzo de las cadenas polipeptídicas de cada una de las moléculas.

El péptido señal se puede comparar con las etiquetas que las aerolíneas les colocan a los equipajes. De la misma manera que las etiquetas aseguran que el equipaje se desplace correctamente de un avión a otro en los aeropuer-

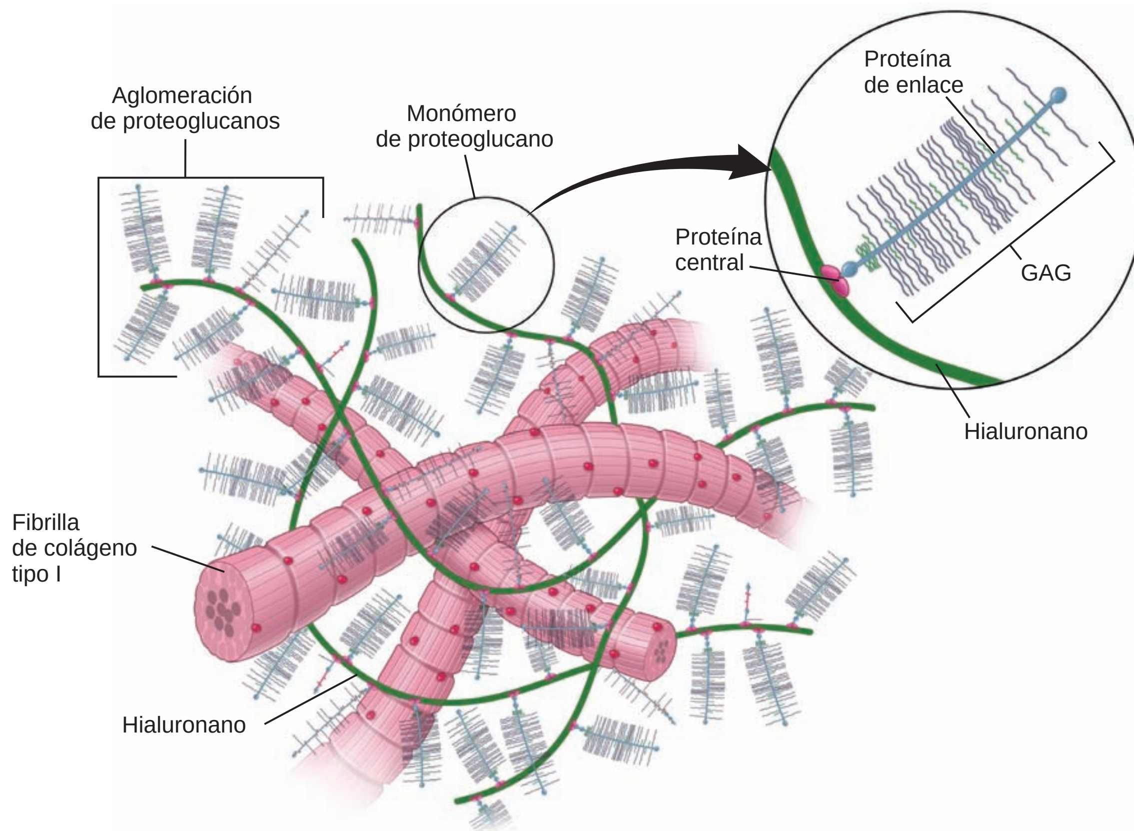


FIGURA 6-16 ▲ Estructura del proteoglucano. Este dibujo esquemático muestra, a la derecha, un monómero de proteoglucano y su relación con la molécula de hialuronano, tal como se representa en la sustancia fundamental del cartílago. El monómero de proteoglucano está compuesto por una proteína central a la cual se unen los GAG por enlaces covalentes. El monómero de proteoglucano está conformado por distintas cantidades de GAG unidas a la proteína central. El extremo de la proteína central del monómero de proteoglucano interactúa con una proteína de enlace, que fija el monómero al hialuronano para formar la aglomeración de proteoglucanos. A la izquierda, las moléculas de hialuronano se hallan en aglomeraciones lineales, cada una con muchos monómeros de proteoglucanos; están entrelazadas con una red de fibrillas de colágeno.

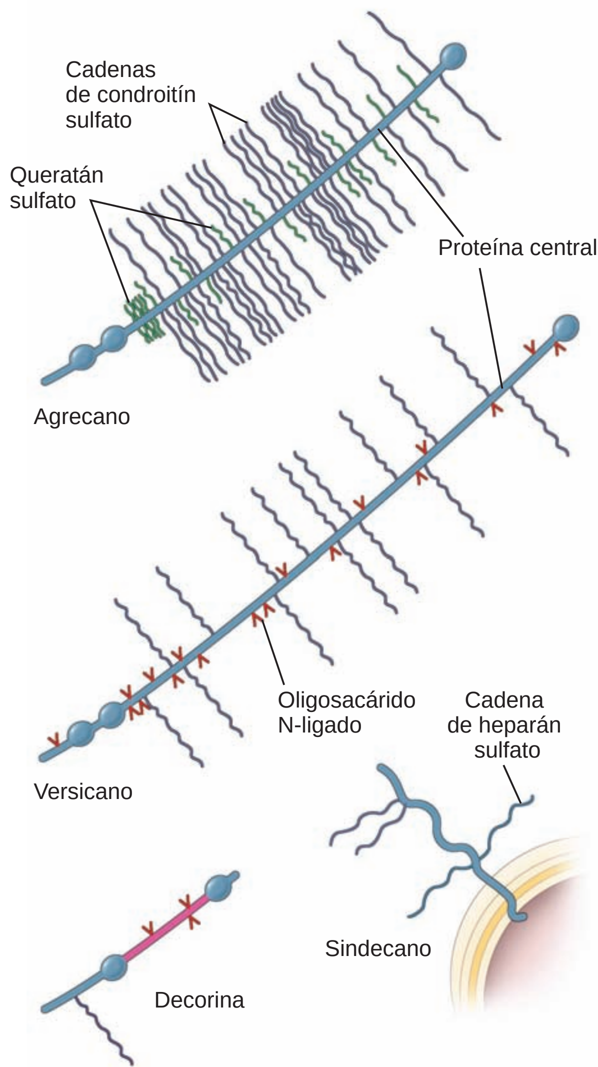
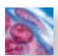


FIGURA 6-17 ▲ Monómeros de proteoglucanos frecuentes en la matriz del tejido conjuntivo. Obsérvese la diversidad de las moléculas de proteoglucanos. La cantidad de GAG unidos a la proteína central varía desde uno, en la decorina, hasta más de 200, en el agrecano. Nótese también que el versicano posee moléculas de GAG idénticas (condroitín sulfato) fijadas a una molécula central mientras que el agrecano contiene una mezcla de condroitín sulfato y queratán sulfato adheridos a la proteína central. El sindecano es un proteoglucano transmembrana que fija la membrana celular a la matriz extracelular.

tos, las señales peptídicas aseguran que los componentes del procolágeno y la proelastina se mantengan separados e identificados correctamente conforme se desplazan por los orgánulos de la célula. Durante este tránsito, tienen lugar una serie de fenómenos biosintéticos y modificaciones postraduccionales antes de que los polipéptidos lleguen finalmente a su destino correcto.

 MATRIZ EXTRACELULAR

La **matriz extracelular (MEC)** es una compleja e intrincada red estructural que rodea y sustenta las células dentro del tejido conjuntivo. Como ya se mencionó, contiene una variedad de fibras, como las **fibras de colágeno** y **elásticas**, que se forman a partir de los distintos tipos de proteínas estructurales. Además, la MEC contiene diversos proteoglucanos (p. ej., agrecano, sindecano, etc.), **glucoproteínas multiadhesivas** (como la fibronectina y la laminina) y **glucosaminoglucanos** (p. ej., dermatán sulfato, queratán sulfato, hialuronano). Los últimos tres grupos de moléculas componen la **sustancia fundamental**. Todas las moléculas halladas en la MEC comparten los dominios comunes, y la función de la MEC tiene que ver principalmente con las interacciones entre estas moléculas. Cada célula del tejido conjuntivo secreta una proporción diferente de moléculas de la MEC que contribuyen a la formación de muchas organizaciones arquitectónicas diferentes; por lo tanto, la MEC posee propiedades mecánicas y bioquímicas características específicas del tejido en el que está presente. Por ejemplo, las propiedades de la MEC en el tejido conjuntivo laxo son diferentes de las que posee esa matriz en el tejido cartilaginoso o en el hueso.

La matriz extracelular no sólo provee sostén mecánico y estructural al tejido, sino que también influye en la comunicación extracelular.

La MEC provee al tejido sostén mecánico y estructural, además de fuerza tensora. También actúa como una barrera bioquímica y colabora con la regulación de las funciones metabólicas de las células que rodea. La MEC fija las células en los tejidos mediante moléculas de adhesión célula-matriz extracelular y ofrece vías para la migración celular (p. ej., durante la cicatrización de heridas). Algunos estudios recientes indican que la MEC ejerce un efecto regulador en el desarrollo embrionario y en la diferenciación celular. La matriz también puede unir y retener factores de crecimiento que, a su vez, modulan la proliferación celular. Con la ayuda de las moléculas de adhesión celular, la MEC también influye en la transmisión de información a través de la membrana plasmática de las células del tejido conjuntivo. Por lo tanto, la opinión actual acerca de los componentes de la MEC (fibras y moléculas de la sustancia fundamental) es que forman un sistema dinámico e interactivo que informa a las células sobre los cambios bioquímicos y mecánicos de su entorno extracelular.

La sustancia fundamental es la parte de la matriz extracelular que ocupa el espacio entre las células y las fibras. Está compuesta por glucosaminoglucanos, proteoglucanos y glucoproteínas multiadhesivas.

La **sustancia fundamental** es una sustancia viscosa y transparente, resbalosa al tacto y con un alto contenido de agua. Bajo el microscopio óptico, la sustancia fundamental se ve amorfa en los cortes histológicos preservados por congelación y desecación o en los cortes obtenidos por congelación y teñidos con colorantes básicos o con la técnica de PAS. En el preparado de rutina teñido con H&E, la sustancia fundamental siempre se pierde porque se extrae durante la fijación y la deshidratación del tejido. El resultado es un fondo vacío; sólo se aprecian las células y fibras. Por lo tanto, en la mayoría de los preparados histológicos, el aspecto de la sustancia fundamental, o su falta de aspecto, disfraza su importancia funcional. La sustancia fundamental está compuesta principalmente por tres grupos de moléculas: los **proteoglucanos**, macromoléculas de gran tamaño compuestas por un núcleo proteínico; **las moléculas de glucosaminoglucanos (GAG)**, que están unidas en forma covalente a los proteoglucanos y las **glucoproteínas multiadhesivas**. La magnitud y la estructura de los integrantes de los tres grupos de moléculas presentan una enorme variación.

TABLA 6-4 Proteoglucanos

Nombre	Peso molecular (kDa)	Composición molecular	Ubicación	Funciones
Agrecano	250	Molécula lineal; se une al hialuronano a través de una proteína de enlace; contiene entre 100 y 150 moléculas de cadenas de queratán sulfato y de condroitín sulfato	Cartílago y condrocitos	Responsable de la hidratación de la matriz extracelular del cartílago
Decorina	38	Proteína pequeña que contiene sólo una cadena de condroitín sulfato o dermatán sulfato	Tejido conjuntivo, fibroblastos, cartílago y hueso	Cumple funciones en la fibrilogénesis colágena porque se une a las moléculas de colágeno vecinas y contribuye a orientar las fibras; regula el espesor de la fibrilla e interactúa con el factor de crecimiento transformante β (TGF-β)
Versicano	260	Asociado con una proteína de enlace; contiene oligosacáridos y de 12 a 15 cadenas de condroitín sulfato unidos a la proteína central	Fibroblastos, piel, músculo liso, encéfalo y células mesangiales del riñón	Posee dominios similares a EGF en la proteína central; participa en las interacciones célula-célula y célula-matriz extracelular; se une a la fibulina-1
Sindecano	33	Familia de, al menos, cuatro tipos diferentes de proteoglucanos transmembrana que contienen cantidades variables de moléculas de heparán sulfato y de condroitín sulfato	Epitelios embrionarios, células mesenquimatosas, células de los tejidos linfáticos en desarrollo, linfoticos y células plasmáticas	El dominio extracelular fija colágenos, heparina, tenascina y fibronectina. El dominio intracelular se une al citoesqueleto a través de la actina

EGF, factor de crecimiento epitelial; *kDa*, kilodaltons.

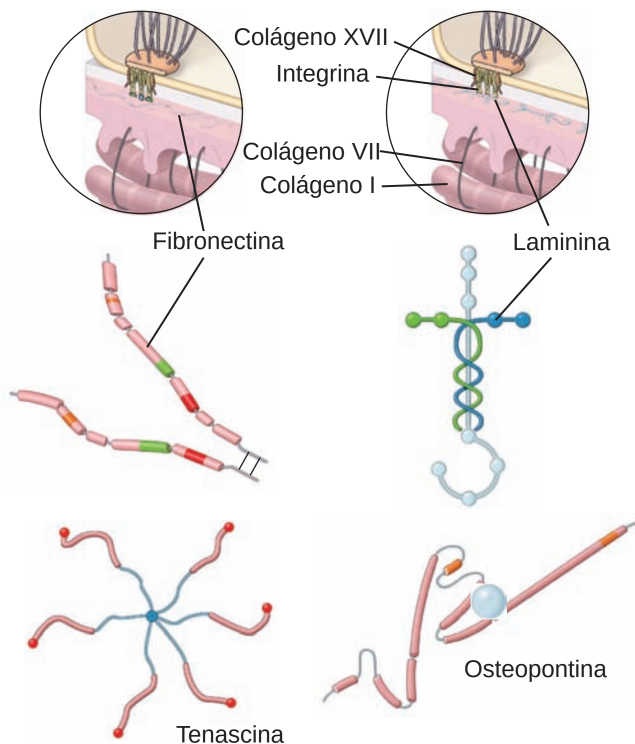


FIGURA 6-18 ▲ Glucoproteínas multiadhesivas frecuentes. Estas proteínas están en la matriz extracelular y son importantes para estabilizar la matriz y vincularla con la superficie celular. Se trata de moléculas multifuncionales de distintas formas que poseen diversos sitios de unión para una gran variedad de proteínas de la matriz extracelular como colágenos, proteoglucanos y GAG. Obsérvese que las proteínas multiadhesivas interactúan con receptores de la membrana basal, como los de integrina y de laminina.

Los glucosaminoglucanos son responsables de las propiedades físicas de la sustancia fundamental.

Los GAG son los heteropolisacáridos más abundantes de la sustancia fundamental. Estas moléculas representan polisacáridos de cadenas largas, no ramificadas, compuestas por unidades de disacáridos que se repiten. Las unidades de disacáridos contienen una de dos hexosas modificadas, **N-acetilgalactosamina (GalNAc)** o **N-acetilglucosamina (GlcNAc)**, y un ácido urónico, como el **glucuronato** o el **iduronato**. Las células del tejido conjuntivo sintetizan los GAG (excepto el hialuronano) en la forma de una modificación postraduccional covalente de proteínas llamadas **proteoglucanos**. Por ejemplo, la heparina se forma a través de la escisión enzimática del heparán sulfato; de modo similar, el dermatán sulfato se modifica a partir del condroitín sulfato.

Los GAG tienen una **carga altamente negativa** debido a los grupos sulfato y carboxilo que se encuentran en muchos de los sacáridos, de allí su tendencia a teñirse con los colorantes básicos. La alta densidad de la carga negativa (polianiones) también atrae agua, con lo que se forma un gel hidratado. La composición gelatinosa de la sustancia fundamental permite una rápida difusión de las moléculas hidrosolubles. Al mismo tiempo, la rigidez de los GAG provee un armazón estructural para las células. Los GAG se localizan principalmente en la sustancia fundamental y en la superficie de las células de la MEC. Según las diferencias que hay en los residuos de sacáridos específicos, la índole de sus enlaces y el grado de sulfatación, se identifica una familia de siete GAG diferentes. En la tabla 6-3, se presenta una lista de sus nombres con algunas de sus características.

TABLA 6-5 **Glucoproteínas multiadhesivas**

Nombre	Peso molecular (kDa)	Composición molecular	Ubicación	Funciones
Fibronectina	250–280	Molécula dimérica formada por dos péptidos similares unidos por un enlace disulfuro	Presente en la MEC de muchos tejidos	Tiene a su cargo la adhesión celular y media la migración; posee sitios de fijación para integrinas, colágeno tipo IV, heparina y fibrina
Laminina	140–400	Molécula en forma de X formada por tres polipéptidos (una cadena **α** y dos cadenas **β**)	Presente en las láminas basales de todas las células epiteliales y en las láminas externas de las células musculares, de los adipocitos y de las células de Schwann	Fija las superficies celulares a la lámina basal; posee sitios de fijación para colágeno tipo IV, heparán sulfato, heparina, entactina, laminina, y receptores de integrina en la superficie celular
Tenascina	1 680	Proteína gigante formada por seis cadenas conectadas por enlaces disulfuro	Mesénquima embrionario, pericondrio, periostio, uniones musculotendinosas, heridas y tumores	Modula las adhesiones celulares a la MEC; posee sitios de fijación para fibronectina, heparina, factores de crecimiento similares a EGF, integrinas y CAM
Osteopontina	44	Polipéptico glucosilado monocatenario	Hueso	Se une a los osteoclastos; posee sitios de fijación para calcio, hidroxipatita y receptores de integrina en la membrana del osteoclasto
Entactina/nidógeno	150	Glucoproteína sulfatada monocatenaria en forma de varilla	Proteína específica de la lámina basal	Vincula la laminina y el colágeno tipo IV; posee sitios de unión para el perlecano y la fibronectina

CAM, molécula de adhesión celular; *EGF*, factor de crecimiento epitelial; *kDa*, kilodaltons; *MEC,* matriz extracelular.

El hialuronano está siempre presente en la matriz extracelular en la forma de una cadena de hidratos de carbono libres.

El GAG llamado **hialuronano (ácido hialurónico)** merece atención especial ya que se distingue de los otros GAG en varios aspectos. Se trata de una molécula rígida y muy larga, compuesta de una cadena de hidratos de carbono de miles de sacáridos en lugar de los varios centenares, o menos, de sacáridos que hay en los otros GAG. Los polímeros del hialuronano son muy grandes (de 100 kDa a 10 000 kDa) y pueden desplazar un gran volumen de agua. Se sintetizan por medio de enzimas en la superficie celular; por lo tanto, no son modificaciones postraduccionales como todos los demás GAG. El hialuronano también es único porque no contiene sulfato alguno.

Cada molécula de hialuronano siempre está presente en la forma de una cadena de hidratos de carbono libres. Es decir, no está unida de manera covalente a la proteína, por lo cual no forma proteoglucanos. Sin embargo, por medio de las **proteínas de enlace** especiales, los proteoglucanos se unen indirectamente al hialuronano para formar macromoléculas

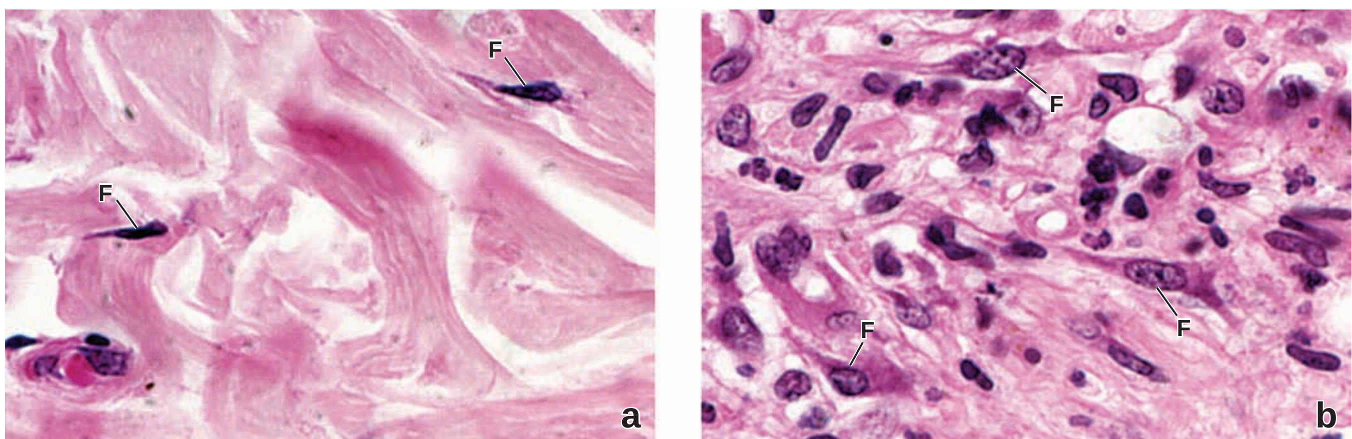


FIGURA 6-19 ▲ Fibroblastos en el tejido conjuntivo a. Fotomicrografía de una muestra de tejido conjuntivo incluida en parafina y teñida con H&E en la que se ven los núcleos de los fibroblastos *(F)*. 600 X. **b.** Durante el proceso de reparación de una herida, los fibroblastos activos *(F)* muestran una mayor cantidad de citoplasma basófilo, que se distingue con claridad en la microscopía óptica. 500 X.

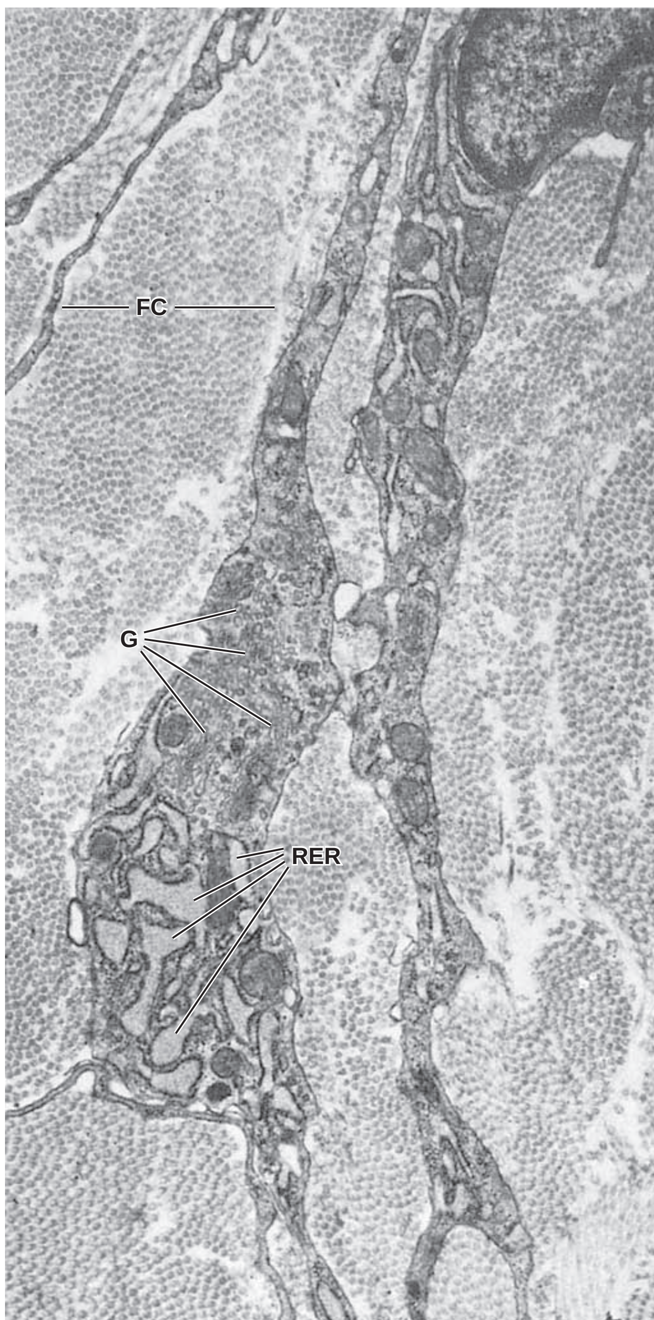


FIGURA 6-20 ▲ Fotomicrografía electrónica de fibroblastos. Se muestran aquí las evaginaciones de varios fibroblastos. El núcleo de uno de los fibroblastos aparece en la parte superior derecha de la foto. El citoplasma contiene siluetas visibles de RER. Las cisternas del retículo están distendidas, lo que indica una síntesis activa. Cerca del RER se ven membranas del aparato de Golgi *(G)*. Alrededor de las células hay fibrillas de colágeno *(FC)*, la cuales se han seccionado en sentido transversal casi en su totalidad y, así, aparecen como pequeños puntos con este aumento. 11 000 X.

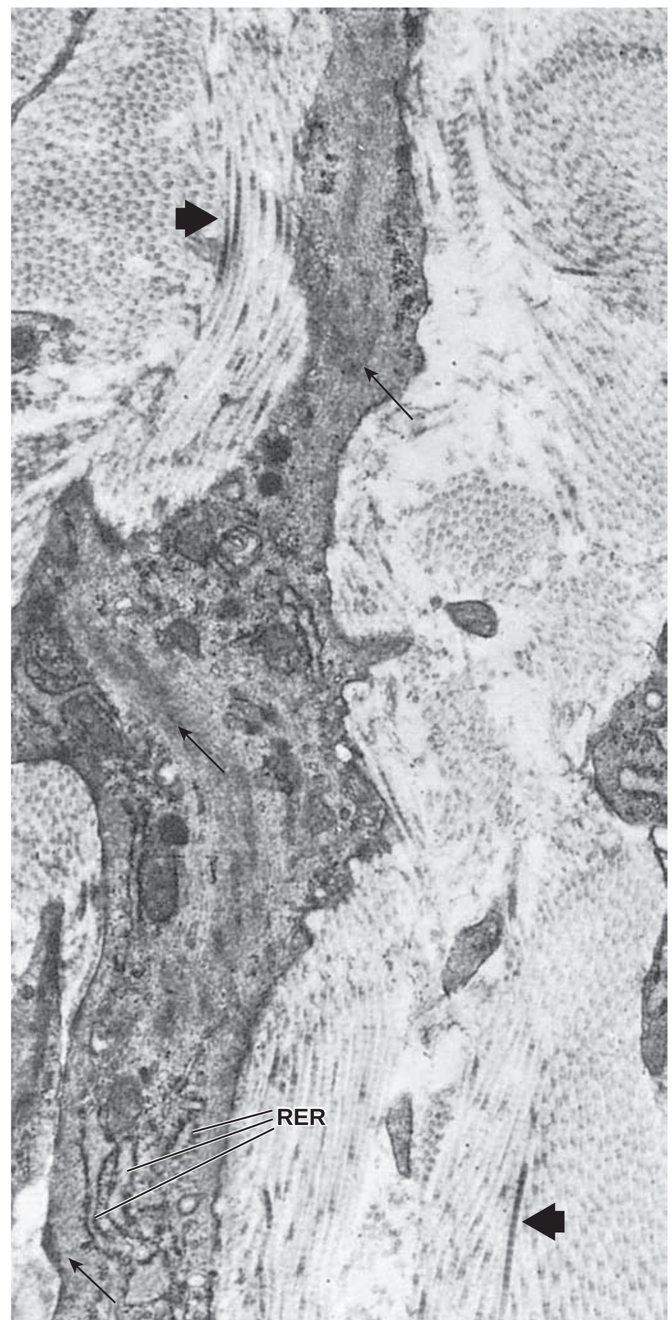
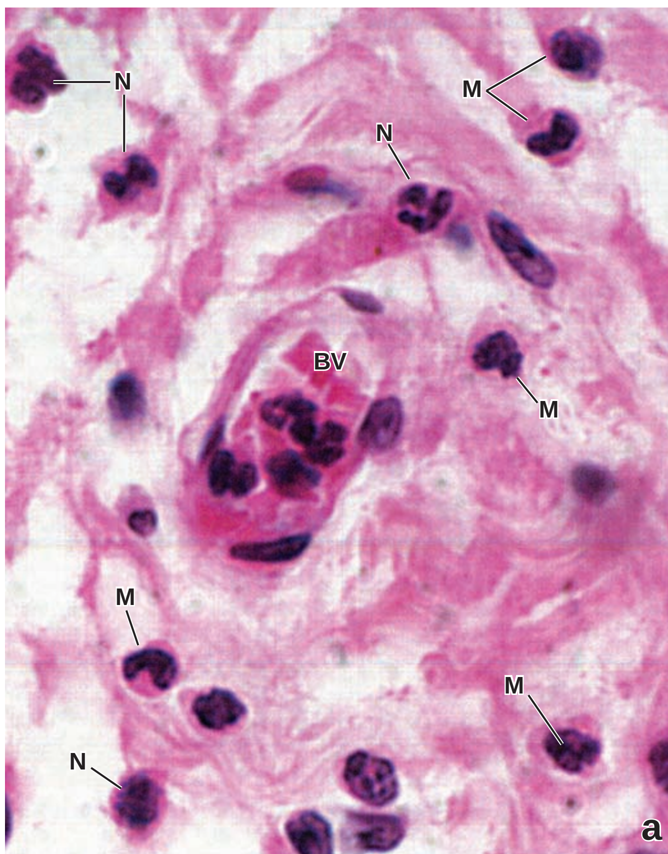


FIGURA 6-21 ▲ Fotomicrografía electrónica de un miofibroblasto. La célula muestra algunas características de un fibroblasto, como zonas con una cantidad moderada de RER. Compárese con la figura 6-20. Sin embargo, otras regiones contienen aglomeraciones de filamentos finos y densidades citoplasmáticas *(flechas)*, características propias de las células musculares lisas. Las puntas de flechas señalan siluetas longitudinales de fibrillas de colágeno. 11 000 X.

gigantes llamadas **aglomeraciones de proteoglucanos** (fig. 6-16). Estas moléculas abundan en la sustancia fundamental del cartílago. La presión, o turgencia, que se desarrolla dentro de estas aglomeraciones de proteoglucanos hidrófilas gigantes, es la responsable de que el cartílago tenga la capacidad de resistir la compresión sin afectar la flexibilidad, lo cual las convierte en excelentes amortiguadoras de choque.

Otra función importante del **hialuronano** es la de inmovilizar ciertas moléculas en la ubicación deseada en la MEC. Por ejemplo, la MEC contiene sitios de unión para varios factores de crecimiento, como el TGF-β. La unión de los factores de crecimiento a los proteoglucanos puede provocar su aglomeración o su dispersión local, lo que a su vez inhibe o incrementa el movimiento de las macromoléculas, de los microorganismos o de las células cancerosas metastásicas migrantes en el medio extracelular. Además, las moléculas de hialuronano actúan como aislantes eficaces ya que las otras macromoléculas tienen dificultad para difundirse a través de la densa red hialurónica. Al poseer esta propiedad, el hialuronano (y otros



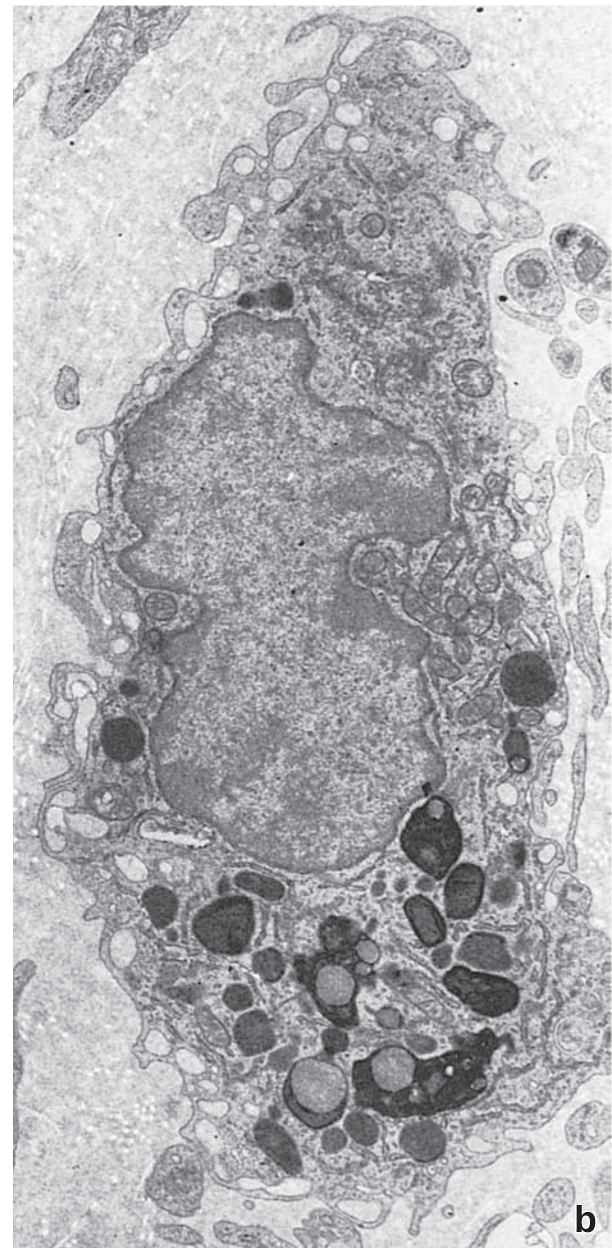


FIGURA 6-22 ▲ Fotomicrografía y micrografía electrónica de macrófagos. a. Esta fotomicrografía muestra varios macrófagos *(M)* en el tejido conjuntivo de la zona de curación de una herida. Se pueden distinguir de las otras células por la presencia de un núcleo escotado o en forma de riñón (semejante a los monocitos de los vasos sanguíneos). Obsérvese la presencia de varios neutrófilos *(N)* maduros con núcleos segmentados ubicados en el tejido conjuntivo que rodea el vaso sanguíneo *(BV)* repleto de eritrocitos y leucocitos en el centro de la imagen. 480X. b. La característica más distintiva del macrófago en la microscopía electrónica es su población de vesículas endocíticas, endosomas tempranos y tardíos, lisosomas y fagolisosomas. La superficie celular muestra cierta cantidad de evaginaciones digitoformes, algunas las cuales podrían ser cortes de repliegues superficiales. 10 000 X.

polisacáridos) regula la distribución y el transporte de las proteínas plasmáticas dentro del tejido conjuntivo.

Los proteoglucanos están compuestos por GAG unidos de forma covalente a proteínas centrales.

La mayor parte de los GAG del tejido conjuntivo está unida a proteínas centrales para formar **proteoglucanos**. Los GAG se extienden en sentido perpendicular desde el eje central, en una estructura como las cerdas de un cepillo. La unión de los GAG con el centro proteico comprende la participación de un trisacárido específico compuesto por dos residuos de galactosa y un residuo de xilulosa. El trisacárido de enlace se acopla a través de una unión O-glucosídica al centro de la proteína, que es rico en residuos de serina y treonina, lo cual permite la fijación de múltiples GAG. Los proteoglucanos se destacan por su diversidad (fig. 6-17). La cantidad de GAG unidos a la proteína central varía desde sólo uno (es decir, decorina) a más de 200 (es decir, agrecano). Una proteína central puede tener unidos GAG idénticos (como es el caso del fibroglucano o del versicano) o moléculas de GAG diferentes (como en el agrecano o sindecano).

Los proteoglucanos se hallan en la sustancia fundamental de todos los tejidos conjuntivos y también como moléculas unidas a la membrana en la superficie de muchos tipos de células. Los proteoglucanos transmembrana, como el **sindecano**, unen las células con las moléculas de la MEC (v. fig. 6-17). Por ejemplo, el sindecano se expresa en dos momentos diferentes en la superficie de los linfocitos B. Las moléculas de sindecano se expresan por primera vez durante el desarrollo inicial, cuando los linfocitos se adhieren a proteínas de la matriz de la médula espinal a medida que se diferencian. La pérdida de expresión de este proteoglucano coincide con la liberación del linfocito B hacia la circulación. La segunda vez que el linfocito B expresa el sindecano es durante su diferenciación como célula plasmática dentro del tejido conjuntivo. El sindecano fija a la célula plasmática a las proteínas de la MEC del tejido conjuntivo.

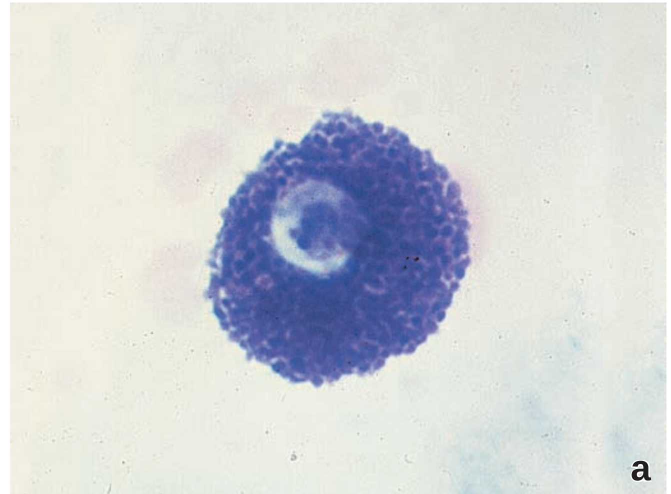
El **agrecano** es otro proteoglucano extracelular importante. Sus moléculas están unidas de forma no covalente con la molécula larga del hialuronano (como las cerdas perpendiculares al eje central de un cepillo para limpiar botellas); esta unión es facilitada por las proteínas de enlace. A cada proteína central de agrecano, se le unen de modo covalente muchas cadenas de condroitín sulfato y queratán sulfato a través de trisacáridos de enlace. Los proteoglucanos más comunes se reseñan en la tabla 6-4.

Las glucoproteínas multiadhesivas desempeñan un papel importante en la estabilización de la matriz celular y en su vinculación con las superficies celulares.

Las **glucoproteínas multiadhesivas** son un grupo pequeño pero importante de proteínas que se hallan en la MEC. Se trata de moléculas con dominios y funciones múltiples que desempeñan un papel importante en la estabilización de la MEC y en su vinculación con la superficie celular. Poseen sitios de unión para una gran variedad de proteínas de la MEC, como colágenos, proteoglucanos y GAG; también interactúan con receptores de la superficie celular, como los receptores de integrina y laminina (fig. 6-18). Las glucoproteínas multiadhesivas regulan y modulan las funciones de la MEC relacionadas con el movimiento y la migración de las células, además de estimular la proliferación y diferenciación celulares. Entre las glucoproteínas multiadhesivas mejor caracterizadas, se encuentran las siguientes:

- La **fibronectina** (250 kDa a 280 kDa) es la glucoproteína más abundante del tejido conjuntivo. Las fibronectinas son moléculas diméricas compuestas por dos péptidos semejantes unidos por enlaces disulfuro en el extremo carboxiterminal, para formar brazos de 50 nm de longitud (v. fig. 6-18). Cada molécula contiene varios dominios de fijación que interactúan con diferentes moléculas de la MEC (p. ej., heparán sulfato; colágenos tipos I, II, y III; fibrina; hialuronano y fibronectina) y con la integrina, un receptor de la superficie celular. La unión con un receptor de la superficie celular activa la fibronectina, la cual luego se arma en fibrillas. La fibronectina tiene una función muy importante en la fijación de las células de la MEC. Hasta ahora, se han identificado al menos 20 moléculas de fibronectina diferentes.
- La **laminina** (140 kDa a 400 kDa) se halla presente en las láminas basales y en las externas. Posee sitios de unión para las moléculas de colágeno tipo IV, heparán sulfato, heparina, entactina, laminina y para el receptor de laminina en la superficie celular. El proceso de armado de la lámina basal y la función de la laminina en este proceso se describen en el cap. 5 (v. pág. 151).
- La **tenascina** (280 kDa/monómero) aparece durante la embriogénesis, pero su síntesis se inactiva en los tejidos maduros. Reaparece durante la cicatrización de heridas y también se halla en las uniones músculotendinosas y en los tumores malignos. La tenascina es una molécula dimérica vinculada por enlaces disulfuro, que está compuesta por seis cadenas unidas por sus extremos aminoterminales (v. fig. 6-18). Posee sitios de unión para el fibrinógeno, la heparina y los factores de crecimiento de similares a EGF; por lo tanto, participa de la adhesión de las células a la MEC.
- La **osteopontina** (44 kDa) está presente en la MEC ósea. Se une a los osteoclastos y los fija a la superficie ósea subyacente. La osteopontina desempeña un papel importante en el secuestro de calcio y en la promoción de la calcificación de la MEC.

En la tabla 6-5, se reseñan las glucoproteínas multiadhesivas más importantes halladas en la MEC del tejido conjuntivo.



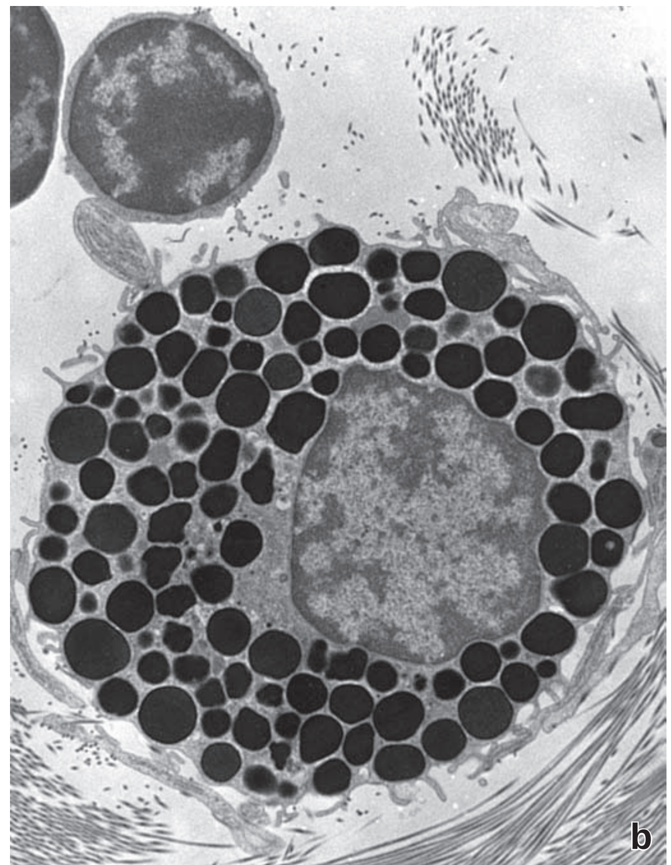


FIGURA 6-23 ▲ Mastocito. a. Fotomicrografía de un mastocito teñido con azul de toluidina. Los gránulos se tiñen de un azul intenso y, por su gran cantidad, tienden a lucir como una masa sólida en algunas zonas. La región pálida corresponde al núcleo de la célula. 1 250 X. **b.** Esta fotomicrografía electrónica muestra el citoplasma de un mastocito prácticamente repleto de gránulos. Obsérvese la presencia de un pequeño linfocito en el ángulo superior izquierdo de la figura. 6 000 X.

CUADRO 6-3 Correlación clínica: función de los miofibroblastos en la cicatrización de heridas

Una función importante de los miofibroblastos se cumple durante el proceso de cicatrización de heridas. Una incisión quirúrgica cutánea limpia comienza el proceso de cicatrización cuando un **coágulo sanguíneo**, que contiene fibrina y hematocitos, llena el espacio estrecho que hay entre los bordes de la incisión. El **proceso inflamatorio**, que comienza no antes de las 24 horas de producida la lesión, limita el daño a una pequeña zona, contribuye a la eliminación de tejidos lesionados y muertos e inicia el depósito de nuevas proteínas de la MEC. Durante las primeras fases de la inflamación, los neutrófilos y monocitos infiltran la lesión (la infiltración máxima de neutrófilos ocurre en el primer o segundo día posteriores a la lesión). Los monocitos se transforman en macrófagos (suelen reemplazar a los neutrófilos alrededor del tercer día después de la lesión; pág. 195). Al mismo tiempo, en respuesta a factores de crecimiento locales, comienza la proliferación de fibroblastos y células endoteliales vasculares y su migración hacia la delicada matriz de fibrina del coágulo sanguíneo para formar así, el **tejido de granulación**, un tipo especializado de tejido característico del proceso de reparación. En general, en el quinto día después de la lesión, el tejido de granulación completamente desarrollado cubre la brecha de la incisión. Este tejido está compuesto sobre todo por grandes cantidades de pequeños vasos, fibroblastos y miofibroblastos y por cantidades variables de otras células inflamatorias. Los fibroblastos migrantes ejercen fuerzas de tracción sobre la MEC y la reorganizan a lo largo de las líneas de tensión. Por la acción de los factores de crecimiento, como el TGF-β1, y de las fuerzas mecánicas, los fibroblastos se diferencian en miofibroblastos. Este proceso se puede detectar mediante el monitoreo de la síntesis de α-SMA. Este tipo de actina no está presente en el citoplasma de los fibroblastos (fig. C6-3.1). Los **miofibroblastos** generan y mantienen una fuerza contráctil estable (semejante a la que ejercen las células musculares lisas) que produce el acortamiento de las fibras del tejido conjuntivo y el cierre de la herida. Al mismo tiempo, los miofibroblastos sintetizan y depositan fibras de colágeno y otros componentes de la MEC, que son responsables del remodelado tisular. Durante la segunda semana de curación de la herida, disminuye la cantidad de células en el tejido en proceso de reparación; la mayoría de los miofibroblastos sufre apoptosis y desaparece para dejar una cicatriz conjuntiva con muy pocos elementos celulares. En algunas patologías, los miofibroblastos persisten y continúan el proceso de remodelado. Este remodelado continuo provoca la formación de una cicatriz hipertrófica, que genera a su vez, una contractura excesiva del tejido conjuntivo. Se hallan grandes cantidades de miofibroblastos en la mayor parte de las enfermedades contracturales del tejido conjuntivo (fibromatosis). Por ejemplo, la **fibromatosis palmar (enfermedad de Dupuytren)** se caracteriza por un engrosamiento de la aponeurosis palmar, lo cual conduce a una contractura de flexión progresiva de los cuarto y quinto dígitos de la mano (fig. C6-3.2). Si el tejido cicatrizal sobrepasa los límites de la herida original y no involuciona, se denomina **queloide**. En Estados Unidos, su aparición es más común en personas afroamericanas que en personas de otra procedencia étnica.

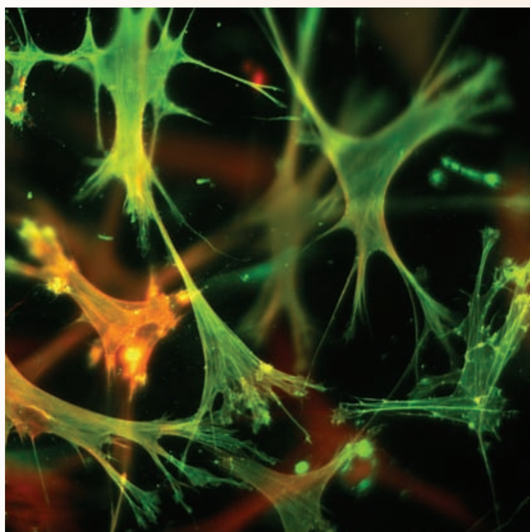


FIGURA C6-3.1 ▲ Fibroblastos y miofibroblastos en cultivo. Esta imagen de inmunofluorescencia muestra fibroblastos 3T3 de tipo silvestre cultivados en una malla de colágeno. Por la estimulación con ciertos factores de crecimiento, como el TGF-β1, algunos fibroblastos se diferencian en miofibroblastos que expresan α-SMA, el marcador de la diferenciación miofibroblástica. Las células se tiñeron con faloidina marcada con fluoresceína para visualizar los filamentos de actina F *(verde)*, mientras que la α-SMA se marcó con anticuerpos primarios contra α-SMA y se visualizó con anticuerpos secundarios de cabra antirratón conjugados con FITC *(rojo)*. La colocalización de α-SMA con actina F está indicada en *color amarillo*. Obsérvese que algunas células han completado su diferenciación, mientras que otras se encuentran en sus etapas iniciales. 1 000X. (Gentileza del Dr. Boris Hinz).

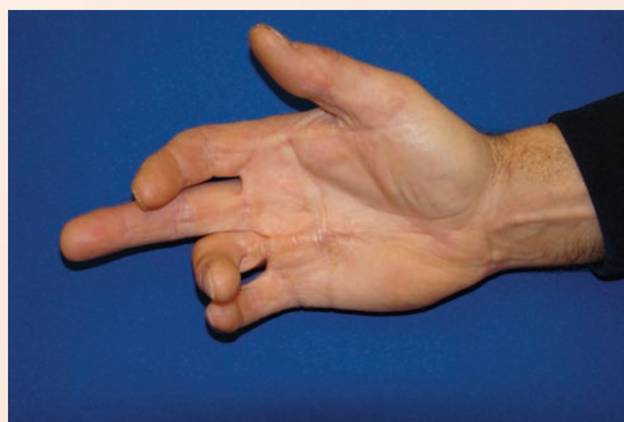


FIGURA C6-3.2 ▲ Mano de un paciente con enfermedad de Dupuytren. La enfermedad de Dupuytren es un ejemplo de una enfermedad que provoca una contractura del tejido conjuntivo de la palma. Las zonas más comúnmente afectadas cerca del pliegue de la mano cerca de la base de los dedos meñique y anular forman cordones fibrosos contraídos, los cuales son infiltrados por una gran cantidad de miofibroblastos. La mayoría de los pacientes presentan problemas al tratar de apoyar la mano sobre una superficie plana. En los casos más graves, los dedos permanecen flexionados constantemente e interfieren con las actividades cotidianas, como lavarse las manos o meter la mano en el bolsillo. (Cortesía del Dr. Richard A. Berger).

TABLA 6-6 Comparación de las características distintivas de los mastocitos y basófilos

Características distintivas	Mastocitos	Basófilos
Origen	Célula madre hematopoyética	Células madre hematopoyéticas
Sitio de diferenciación	Tejido conjuntivo	Médula ósea
Divisiones celulares	Sí (en ocasiones)	No
Células en circulación	No	Sí
Longevidad	Semanas a meses	Días
Tamaño	20 μm - 30 μm	7 μm - 10 μm
Forma del núcleo	Redondeado	Segmentado (normalmente bilobulado)
Gránulos	Gran cantidad, grandes, metacromáticos	Pocos, pequeños, basófilos
Receptores superficiales de alta afinidad para anticuerpos de la IgE (FCεRI)	Sí	Sí
Marcador de actividad celular	Triptasa	Todavía no descubierto

CUADRO 6-4 Consideraciones funcionales: sistema fagocítico mononuclear

Las células incluidas en el **sistema fagocítico mononuclear (MPS)** derivan principalmente de los monocitos y conforman una población de **células presentadoras de antígenos** que participan en el procesamiento de sustancias extrañas. Estas células pueden fagocitar con avidez colorantes vitales como el azul tripán y la tinta china, lo que las hace visibles y fáciles de identificar con el microscopio óptico. El origen común de las células del MPS a partir de los monocitos, constituye la principal característica distintiva del sistema, si bien existen algunas excepciones (v. más adelante). Además, a excepción de los osteoclastos, las células del MPS exhiben receptores para el complemento y el fragmento Fc de las inmunoglobulinas. Las diversas células del MPS se detallan en la tabla incluida.

La mayoría de las células del MPS se asientan en tejidos específicos y pueden adoptar apariencias morfológicas variadas a medida que se diferencian. Las principales funciones de las células del MPS son la fagocitosis, la secreción (linfocinas), el procesamiento de antígenos y la presentación de antígenos a otras células del sistema inmunitario. Algunas células fagocíticas importantes desde el punto de vista funcional, no derivan directamente de los monocitos. Por ejemplo, la microglia está compuesta por pequeñas células estrelladas que se ubican principalmente a lo largo de los capilares del sistema nervioso central y funcionan como células fagocíticas. Surgen de las células progenitoras hematopoyéticas reclutadas de los vasos sanguíneos para su diferenciación en el sistema nervioso central durante las etapas embrionaria y perinatal del desarrollo; a pesar de ello, se incluyen en el MPS. De igual manera, los osteoclastos derivados de la fusión de células progenitoras de granulocitos y macrófagos (GMP), que dan origen a linajes celulares de granulocitos y monocitos, también se incluyen en el MPS. Además, se ha observado que los **fibroblastos** de la capa subepitelial de la lámina propia del intestino y del endometrio uterino, se diferencian en células con características morfológicas, funcionales y enzimáticas de los macrófagos del tejido conjuntivo.

Células del sistema fagocítico mononuclear

Nombre de la célula	Ubicación
Monocito y sus precursores en la médula ósea: monoblasto y promonocito	Sangre y médula ósea
Macrófago	Tejido conjuntivo, bazo, ganglios linfáticos, médula ósea y timo
Macrófago perisinusoidal (célula de Kupffer)	Hígado
Macrófago alveolar	Pulmones
Célula presentadora de antígenos placentaria fetal (célula de Hofbauer)	Placenta
Macrófago pleural y peritoneal	Cavidades serosas
Osteoclasto (con origen en las células progenitoras hematopoyéticas)	Hueso
Microglia (con origen en las células progenitoras hematopoyéticas)	Sistema nervioso central
Célula de Langerhans	Epidermis de la piel, mucosa oral, epitelio genital femenino
Macrófago derivado de fibroblasto (con origen en las células mesenquimatosas)	Lámina propia del intestino, endometrio del útero
Célula dendrítica	Ganglios linfáticos, bazo
Células gigantes multinucleadas (p. ej., células gigantes de cuerpo extraño, células gigantes de Langhans; se originan a partir de la fusión de varios macrófagos)	Granulomas patológicos: granuloma por sutura, tuberculosis



CÉLULAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Las células del tejido conjuntivo pueden ser residentes (fijas) o errantes (transitorias).

Las células que componen la **población celular residente** son relativamente estables; suelen mostrar poco movimiento y se consideran como **residentes permanentes** del tejido. Entre ellas se encuentran:

- **fibroblastos** y su pariente cercano, el **miofibroblasto,**
- **macrófagos**,
- **adipocitos**, **mastocitos** y
- **células madre adultas**.

La **población celular errante** o **transitoria** consiste principalmente en células que han emigrado hacia el tejido desde la sangre en respuesta a estímulos específicos. La misma está compuesta por:

- **linfocitos**,
- **células plasmáticas** (plasmocitos),
- **neutrófilos**,
- **eosinófilos**,
- **basófilos** y
- **monocitos**.

Fibroblastos y miofibroblastos

El fibroblasto es la célula principal del tejido conjuntivo.

Los fibroblastos son los encargados de la síntesis de las fibras de colágeno, elásticas y reticulares y de los hidratos de carbono complejos de la sustancia fundamental. Las investigaciones indican que un sólo fibroblasto puede producir todos los componentes de la MEC.

Los fibroblastos se ubican muy cerca de las fibras de colágeno. En los preparados de rutina teñidos con H&E, sin embargo, se suele ver apenas el núcleo. El mismo aparece como una estructura alargada o en forma de disco, en ocasiones con un nucléolo visible. Las finas evaginaciones aplanadas y pálidas, que forman la mayor parte del volumen del citoplasma, no suelen ser visibles, en gran medida porque se confunden con las fibras de colágeno. En algunas muestras preparadas de manera especial, es posible distinguir el citoplasma celular de los componentes fibrosos (fig. 6-19a). Cuando se produce material de la MEC durante el crecimiento activo o en la cicatrización de heridas (en **los fibroblastos activados**), el citoplasma del fibroblasto es más extenso y puede exhibir basofilia como consecuencia del aumento de la cantidad de RER, que se asocia con la síntesis proteica (fig. 6-19b). Al ser examinado con el MET, el citoplasma del fibroblasto muestra cisternas de RER y un aparato de Golgi prominente (fig. 6-20).

El miofibroblasto posee propiedades de los fibroblastos y de las células musculares lisas.

El **miofibroblasto** es una célula del tejido conjuntivo alargada y fusiforme que no se identifica con facilidad en los preparados de rutina teñidos con H&E. Se caracteriza por la presencia de fascículos de filamentos de actina con proteínas motoras asociadas, como la miosina no muscular (pág. 68). La expresión de la actina **α muscular lisa** (α-SMA; la isoforma de la actina hallada en los músculos lisos vasculares) en los miofibroblastos es regulada por el TGF-β1. Los fascículos de actina atraviesan el citoplasma celular, con origen y terminación en sitios opuestos de la membrana plasmática. El sitio de fijación de las fibras de la actina a la membrana plasmática también actúa como unión adherente entre la célula y la MEC y se denomina **fibronexo**. Se parece a las adhesiones focales que se encuentran en las células epiteliales (pág. 153). Esta organización es el fundamento del **sistema de mecanotransducción** en el cual la fuerza generada por medio de la contracción de los fascículos de actina intracelulares se transmite a la MEC. Al observarse con el MET, el miofibroblasto muestra características típicas del fibroblasto junto con las características de las células musculares lisas. Además de las cisternas de RER y de Golgi, el miofibroblasto contiene fascículos de filamentos de actina dispuestos longitudinalmente y cuerpos densos similares a los que se observan en las células musculares lisas (fig. 6-21). Al igual que en la célula muscular lisa, el núcleo suele exhibir un perfil superficial ondulante, un fenómeno asociado con la contracción celular. El miofibroblasto se diferencia de la célula muscular porque carece de una lámina basal circundante (las células musculares lisas están rodeadas por una lámina basal o lámina externa). Además, existe normalmente en forma de célula aislada, aunque sus evaginaciones pueden entrar en contacto con las evaginaciones de otros miofibroblastos. En esos puntos de contacto hay uniones de hendidura, lo que indica la presencia de comunicación intercelular.

Macrófagos

Los macrófagos son células fagocíticas derivadas de los monocitos que contienen abundante cantidad de lisosomas.

Los **macrófagos** del tejido conjuntivo, también conocidos como **histiocitos**, derivan de las células sanguíneas llamadas monocitos. Los monocitos migran desde el torrente sanguíneo hacia el tejido conjuntivo, donde se diferencian en macrófagos.

Al ser observados con el microscopio óptico y con tinciones convencionales, los macrófagos del tejido son difíciles de identificar, salvo que muestren claros indicios de **actividad fagocítica**, por ejemplo, material ingerido visible dentro de su citoplasma. Otra característica útil a la hora de identificar los macrófagos es un núcleo hendido o con forma de riñón (fig. 6-22a). Los lisosomas son abundantes en el citoplasma y pueden ponerse en evidencia con una técnica histoquímica para detectar la actividad de la fosfatasa ácida (tanto con el microscopio óptico como con el MET); una reacción positiva es una ayuda adicional para identificar el macrófago. Con el MET, la superficie del macrófago muestra numerosos pliegues y evaginaciones digitoformes (fig. 6-22b). Los pliegues de la superficie engloban las sustancias que serán fagocitadas. Los lisosomas del macrófago, junto con las evaginaciones citoplasmáticas superficiales, son las estructuras más indicativas de la capacidad fagocítica especializada de la célula. El macrófago también puede contener vesículas endocíticas, fagolisosomas y otros indicios de fagocitosis (p. ej., cuerpos residuales). El RER, el REL y el aparato de Golgi sustentan la síntesis de las proteínas que intervienen en las fun-

CUADRO 6-5 Correlación clínica: función de los mastocitos y basófilos en las reacciones alérgicas

Cuando una persona se expone a un antígeno específico (alérgeno) que reacciona con los anticuerpos de IgE unidos a la superficie de los mastocitos o basófilos a través de sus receptores de alta afinidad ($Fc_{\epsilon}RI$), se inicia la activación de estas células. Este tipo de activación dependiente de la IgE, desencadena una cascada de fenómenos cuyo resultado son las **reacciones alérgicas**. Estas reacciones pueden ocurrir como reacciones de hipersensibilidad inmediata (por lo general, segundos o minutos después de la exposición al alérgeno), reacciones de fase tardía o inflamaciones alérgicas crónicas.

La reacción de hipersensibilidad inmediata comprende la liberación de histamina y otros mediadores mediada por la IgE y otros mediadores desde los mastocitos y, también, desde los basófilos. Los síntomas clínicos provocados por dichos mediadores, varían según el sistema orgánico afectado.

La liberación de mediadores en las capas superficiales de la piel puede manifestarse como eritema (enrojecimiento), hinchazón y prurito (picazón) o sensación de dolor. Los síntomas respiratorios incluyen estornudos, rinorrea (moqueo), mayor producción de moco, tos, broncoespasmo (constricción de los bronquios) y edema pulmonar. Las personas que presentan estos síntomas suelen manifestar una sensación de opresión torácica, falta de aire y sibilancias. El aparato digestivo también puede verse afectado con síntomas como náuseas, vómitos, diarrea y cólicos abdominales.

En las personas muy sensibles, el antígeno inyectado por un insecto puede desencadenar una liberación masiva de gránulos de mastocitos y basófilos que afectan a más de un sistema. Esta dolencia se conoce como **anafilaxia**. La dilatación y el aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos sistémicos pueden provocar un **choque anafiláctico**. Esta reacción, a menudo explosiva y que pone en riesgo la vida, se caracteriza por una hipotensión (disminución de la tensión arterial) importante, reducción del volumen de sangre circulante (vasos permeables) y contracción de las células del músculo liso en el árbol bronquial. La persona afectada presenta dificultad para respirar y puede manifestar una erupción cutánea además de sufrir náuseas y vómitos. Los síntomas del choque anafiláctico suelen aparecer entre 1 y 3 minutos después de iniciada la exposición al alérgeno y es indispensable el tratamiento inmediato con vasoconstrictores, como la adrenalina. La demostración de la activación de los basófilos en las reacciones anafilácticas sistémicas sigue siendo problemática, ya que aún no se ha desarrollado un ensayo para la detección de un marcador celular específico liberado por los basófilos (y no por otras células, como los mastocitos).

Una vez que se han resuelto los signos y los síntomas de la reacción de hipersensibilidad inmediata, la persona afectada puede desarrollar **reacciones alérgicas de fase tardía** entre 6 a 24 horas más tarde. Los síntomas de estas reacciones duran algunas horas y desaparecen en un día o dos después de la exposición inicial al alérgeno. En el sistema respiratorio, se cree que la reacción de fase tardía es la responsable del desarrollo del asma pertinaz.

Si la exposición a un alérgeno es persistente (p. ej., el dueño de un perro que es alérgico a estos animales), puede generarse una **inflamación alérgica crónica**. Los tejidos de estas personas acumulan diversas células inmunitarias, como eosinófilos y linfocitos T, que provocan más daño tisular y prolongan la inflamación. Esto puede conducir a alteraciones funcionales y estructurales permanentes en el tejido afectado.

ciones fagocíticas y digestivas, al igual que en las funciones secretoras de la célula. Los productos de secreción salen de la célula a través de los mecanismos de exocitosis, tanto constitutiva como regulada. La secreción regulada puede ser activada por la fagocitosis, los complejos inmunitarios, el complemento y las señales proveniente de los linfocitos (incluida la liberación de **linfocinas**, moléculas biológicamente activas que influyen en la actividad de las otras células). Entre los productos de secreción liberados por el macrófago hay una gran variedad de sustancias relacionadas con la respuesta inmunitaria, la anafilaxia y la inflamación. La liberación de proteasas neutras y GAGasas (enzimas que degradan GAG) facilita la migración de los macrófagos a través del tejido conjuntivo.

Los macrófagos son células presentadoras de antígenos y tienen una función importante en las reacciones de la respuesta inmunitaria.

Si bien la principal función del macrófago es la fagocitosis, ya sea como actividad de defensa (p. ej., la fagocitosis bacteriana) o como operación de limpieza (p. ej., la fagocitosis de detritos celulares), también desempeña un papel importante en las reacciones de la respuesta inmunitaria.

Los macrófagos poseen proteínas específicas en su superficie, conocidas como moléculas del **complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II)**, que les permiten interactuar con los **linfocitos T cooperadores (helper) CD4^{+}**. Cuando los macrófagos fagocitan una célula extraña, los antígenos —polipéptidos cortos (de 7 a 10 aminoácidos de longitud) de la célula extraña— aparecen exhibidos en la superficie de las moléculas del MHC II. Si un linfocito T CD4^{+} reconoce el antígeno exhibido, se activa y desencadena una respuesta inmunitaria (v. cap. 14). Debido a que los macrófagos le "presentan" el antígeno a los linfocitos T CD4^{+} cooperadores, se denominan **células presentadoras de antígenos (APC)**.

Los macrófagos llegan al sitio de la lesión del tejido después de los neutrófilos y sufren diferenciación.

En el sitio de la lesión tisular, las primeras células en llegar a la zona lesionada son los neutrófilos. Son los primeros en reconocer los organismos extraños o agentes infecciosos y comenzar la destrucción, ya sea por intermediarios reactivos del oxígeno o por mecanismos de muerte independientes del oxígeno (v. pág. 306-307). Durante este proceso de destrucción, se generan en el sitio de la lesión grandes cantidades de secreciones y detritos celulares. Además, puede haber presencia de microorganismos que sobrevivieron a la acción de los neutrófilos. Después de

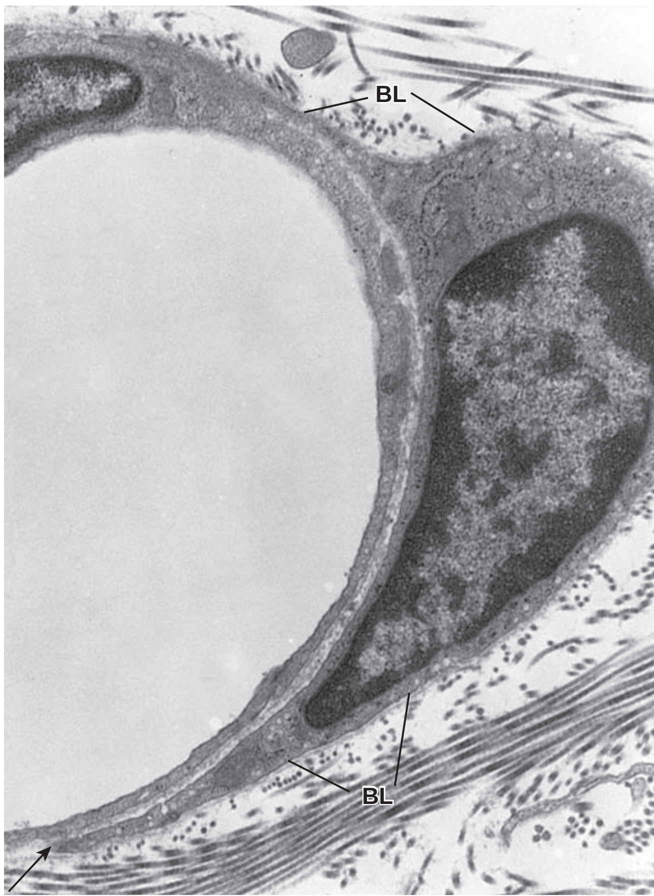


FIGURA 6-24 ▲ Fotomicrografía electrónica de un vaso sanguíneo de pequeño calibre. El núcleo que se ve cortado en el ángulo superior izquierdo pertenece a la célula endotelial que forma la pared del vaso. A la derecha se observa otra célula, un pericito, que está en relación estrecha con el endotelio. Cabe notar, que la lámina basal *(BL)* que cubre la célula endotelial se divide *(flecha)* para rodear el pericito. 11 000 X.

24 h, desde los vasos sanguíneos entran los monocitos al sitio de la lesión y se diferencian en macrófagos, donde permanecen hasta que se resuelva la inflamación. Al comienzo, el objetivo de los macrófagos es destruir los microorganismos que hayan sobrevivido al ataque de los neutrófilos. En forma simultánea, los macrófagos se activan por la interacción con diversas moléculas producidas por los neutrófilos y los microorganismos invasores. Durante este proceso, los macrófagos sufren una serie de alteraciones funcionales, morfológicas y bioquímicas desencadenadas por las diversas activaciones génicas.

Los macrófagos de activación clásica (macrófagos M1) promueven la inflamación, la destrucción de la MEC y la apoptosis.

La activación por interferón γ (IFN-γ), por factor de necrosis tumoral α (TNF-α) o por lipopolisacárido (LPS) bacteriano, origina un **macrófago de activación clásica** o **macrófago M1**. Estos macrófagos tienen la capacidad, a través de la producción de óxido nítrico (NO) y otros intermediarios, de destruir microorganismos en el sitio de la inflamación. También secretan interleucina (IL)-12, la cual actúa sobre los linfocitos T CD4$^+$ cooperadores. A su vez, las células T colaboradoras secretan IL-1, la cual estimula los linfocitos T CD8$^+$ para que lleguen al sitio de la inflamación. En resumen, los macrófagos M1 incitan la inflamación crónica y la lesión tisular. Cuando los macrófagos encuentran cuerpos extraños grandes, pueden fusionarse para formar una célula enorme que contiene hasta 100 núcleos y que fagocita el cuerpo extraño. Estas células multinucleadas reciben el nombre de **células gigantes de cuerpo extraño** (células de Langhans).

De manera alternativa, el macrófago activo (macrófago M2) actúa para resolver la inflamación y promueve la reconstrucción de la MEC, la proliferación celular y la angiogénesis.

Cuando se elimina el estímulo inflamatorio del sitio de la lesión del tejido, el cuerpo entra en modo de reparación, el cual incluye la eliminación de los detritos celulares, la síntesis de los componentes de la nueva MEC y la revascularización del tejido lesionado. Durante este período, los macrófagos se activan por medio de las citosinas, como las IL-4, -5, -10 o -13. Estos tipos de células se denominan **macrófagos de activación alternativa** o **macrófagos M2** y, en general, son antiinflamatorios. Secretan IL-4 para promover la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) para estimular la angiogénesis. Los macrófagos M2 también secretan componentes de la MEC (p. ej., fibronectina y otras glucoproteínas multiadhesivas) y dirigen sus acciones hacia la **resolución de la inflamación**. Promueven la **reparación de la lesión** debido a sus acciones antiinflamatorias, angiógenas y proliferantes. Los macrófagos M2 también son eficaces a la hora de combatir las infecciones parasitarias (es decir, la esquistosomiasis). Además de sus actividades benéficas, los macrófagos M2 participan en la patogénesis de la **alergia** y el **asma**.

Mastocitos

Los mastocitos se desarrollan en la médula ósea y se diferencian en el tejido conjuntivo.

Los **mastocitos** son células del tejido conjuntivo, ovoides y de gran tamaño (de 20 µm a 30 µm de diámetro) con un núcleo esferoidal y un citoplasma lleno de grandes gránulos muy basófilos. No se identifican con facilidad en los cortes histológicos humanos, salvo cuando se emplean fijadores especiales para conservar los gránulos. Después de realizar una fijación con glutaraldehído, los gránulos de los mastocitos se pueden observar con colorantes básicos, como el azul de toluidina. Con este colorante, los gránulos se tiñen de forma intensa y metacromática porque contienen heparina, un proteoglucano muy sulfatado (fig. 6-23a). El citoplasma contiene pequeñas cantidades de RER, mitocondrias y un aparato de Golgi. La superficie celular contiene abundantes microvellosidades y pliegues.

El **mastocito** está emparentado con el basófilo, un glóbulo blanco que contiene gránulos similares (tabla 6-6). Ambos surgen de una **célula madre hematopoyética (HSC)** en la médula ósea. Los mastocitos circulan inicialmente en la sangre periférica como células agranulares de aspecto monocítico. Después de migrar hacia el tejido conjuntivo, los mastocitos inmaduros se diferencian y producen sus gránulos característicos (fig. 6-23b). En cambio, los basófilos se diferencian y permanecen dentro del sistema circulatorio. La superficie de los mastocitos maduros expresa una gran cantidad de receptores F_C de alta afinidad ($Fc_{\varepsilon}RI$) a los cuales se fijan los anticuerpos de inmunoglobulina E (IgE). La

unión de un antígeno específico a las moléculas de anticuerpo de IgE expuestas en la superficie celular del mastocito, conduce a la aglomeración de receptores F_C. Esto desencadena la activación del mastocito, la cual produce la exocitosis de los gránulos (desgranulación) y la liberación de su contenido hacia la MEC. Los mastocitos también pueden activarse por el mecanismo independiente de la IgE durante la activación de las proteínas del complemento.

Se han identificado dos tipos de mastocitos humanos según sus propiedades morfológicas y bioquímicas. La mayoría de los mastocitos del tejido conjuntivo de la piel, la submucosa intestinal, y los ganglios linfáticos axilares y mamarios, contienen gránulos citoplasmáticos con una estructura interna reticulada. Estas células contienen triptasa y quimasa en asociación con sus gránulos y se conocen como **mastocitos MC_{TC}** o **mastocitos del tejido conjuntivo**. En cambio, los mastocitos de los pulmones y de la mucosa intestinal tienen gránulos con una estructura interna arrollada. Estas células sólo producen triptasa y reciben el nombre de **mastocitos MC_T** o **mastocitos mucosos**. En la mucosa nasal se pueden hallar concentraciones casi equivalentes de cada uno de los tipos.

Los mastocitos son especialmente abundantes en los tejidos conjuntivos de la piel y de las membranas mucosas, pero no están presentes en el encéfalo ni en la médula espinal.

Los mastocitos del tejido conjuntivo (**mastocitos MC_{TC}**) se distribuyen principalmente en el tejido conjuntivo de la piel, cerca de los vasos sanguíneos pequeños, en los folículos pilosos, en las glándulas sebáceas y en las glándulas sudoríparas. También se encuentran en las cápsulas de los órganos y en el tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos de los órganos internos. Una excepción notable es el sistema nervioso central. Si bien las **meninges** (cubiertas de tejido conjuntivo que rodean el cerebro y la médula espinal) contienen mastocitos, el tejido conjuntivo que rodea los vasos capilares dentro del encéfalo y de la médula espinal carece de estas células. La falta de mastocitos protege al encéfalo y a la médula de los efectos destructivos, en potencia, del edema característico de las reacciones alérgicas. Los mastocitos también son abundantes en el timo y, en menor medida, en otros órganos linfáticos, pero no están presentes en el bazo.

La mayor parte de los productos de secreción (mediadores de la inflamación) de los mastocitos se almacena en gránulos y se libera en el momento de la activación mastocítica.

Los mastocitos contienen gránulos muy basófilos que almacenan sustancias conocidas como **mediadores de la inflamación**. Los mediadores producidos por los mastocitos se clasifican en dos categorías: los **mediadores preformados** que se almacenan en gránulos de secreción y se liberan con la activación celular y los **mediadores neosintetizados** (sobre

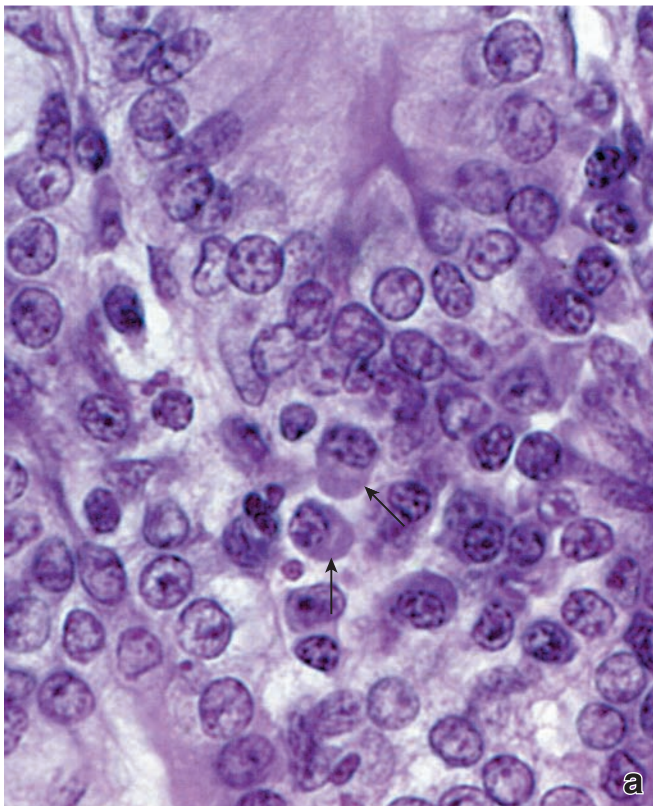




FIGURE 6-25 ▲ Célula plasmática. a. Esta fotomicrografía permite ver las características típicas de una célula plasmática en un preparado de rutina teñido con H&E. Obsérvense los cúmulos de heterocromatina periférica en alternancia con las regiones claras de eucromatina en el núcleo. Cabe destacar, además, el Golgi negativo *(flechas)* y el citoplasma basófilo. 5 000 X. **b.** Esta fotomicrografía electrónica muestra que un RER extenso ocupa la mayor parte del citoplasma de la célula plasmática. El aparato de Golgi *(G)* también es relativamente grande, lo cual es otro reflejo de la actividad secretora de la célula. 15 000 X.

todo lípidos y citosinas) que suelen estar ausentes en las células en reposo, aunque son producidos y secretados por los mastocitos activados.

Los mediadores preformados que se hallan dentro de los gránulos de los mastocitos son los siguientes:

- La **histamina** es una amina biógena que aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos de pequeño calibre y, con ello, provoca edema en el tejido circundante y una reacción cutánea caracterizada por prurito (picazón). Además, aumenta la producción de moco en el árbol bronquial y desencadena la contracción del músculo liso de las vías aéreas pulmonares. Los efectos de la histamina se pueden bloquear con **fármacos antihistamínicos**. Estos inhibidores competitivos poseen una estructura química similar y se unen a los receptores histamínicos sin desencadenar los efectos de la histamina.
- La **heparina** es un GAG sulfatado que es anticoagulante. Su expresión está limitada en los gránulos de los mastocitos y de los basófilos. Cuando la heparina se une con la antitrombina III y el factor plaquetario IV, puede bloquear numerosos factores de coagulación. Por sus propiedades anticoagulantes, la heparina es útil para el tratamiento de la **trombosis**. También interactúa con el FGF (factor de crecimiento fibroblástico) y con su receptor para inducir la transducción de señales en las células.
- **Serina proteasas** (triptasa y quimasa). La **triptasa** se concentra de forma selectiva en los gránulos de secreción de los mastocitos humanos (pero no en los basófilos). Es secretada por los mastocitos junto con la histamina y sirve como marcador de la activación mastocítica. La **quimasa** tiene una función importante en la generación de la angiotensina II en respuesta a la lesión del tejido vascular. La quimasa del mastocito también activa las MMPs e induce la apoptosis de las células musculares lisas vasculares, en particular en la zona de las lesiones ateroscleróticas.
- **Factor quimiotáctico para eosinófilos (ECF)** y **factor quimiotáctico para neutrófilos (NCF)**. Atraen eosinófilos y neutrófilos, respectivamente, hacia el sitio de la inflamación. Las secreciones de los eosinófilos contrarrestan los efectos de la histamina y de los leucotrienos.

Los **mediadores neosintetizados** incluyen los siguientes:

- El **leucotrieno C (LTC_4)** se libera del mastocito y después se escinde en la MEC para generar dos leucotrienos activos: **D (LTD_4)** y **E (LTE_4)**. Pertenecen a una familia de lípidos modificados conjugados con glutatión (LTC_4) o la cisteína (LTD_4) y E (LTE_4). Los leucotrienos son liberados por los mastocitos durante la anafilaxia (para una descripción de anafilaxia, v. cuadro 6-5) y promueven la inflamación, además de la migración del eosinófilo y el incremento de la permeabilidad vascular. Al igual que la histamina, los leucotrienos desencadenan la contracción prolongada del músculo liso en las vías respiratorias pulmonares para que ocurra el **broncoespasmo**. Los efectos broncoconstrictores de los leucotrienos se desarrollan con más lentitud y duran mucho más que los efectos de la histamina. El broncoespasmo causado por los leucotrienos puede ser evitado por los **antagonistas del receptor de leucotrieno** (bloqueadores) pero no por los fármacos antihistamínicos. Los antagonistas del receptor de leucotrieno son uno de los fármacos más indicados para el control del **asma**; se emplean tanto para tratar como para prevenir los ataques agudos de asma.
- El **factor de necrosis tumoral α (TNF-α)** es una citosina producida por los mastocitos. Aumenta la expresión de las moléculas de adhesión en las células endoteliales y posee efectos antitumorales.
- También se liberan diversas **interleucinas** (**IL-4**, **-3**, **-5**, **-6**, **-8** y **-16**), **factores de crecimiento** (**GM-CSF**) y **prostaglandina D_2** (**PGD_2**) durante la activación del mastocito. Estos mediadores no se almacenan en gránulos sino que son sintetizados por la célula y liberados de inmediato hacia la MEC.

Los mediadores liberados durante la activación de los mastocitos, como resultado de las interacciones con los alérgenos, son responsables de la gran variedad de signos y síntomas característicos de las reacciones alérgicas.

Basófilos

Los basófilos, que se desarrollan y diferencian en la médula ósea, comparten muchas características de los mastocitos.

Los **basófilos** son granulocitos que circulan en el torrente sanguíneo y constituyen menos del 1 % de los leucocitos (glóbulos blancos) de la sangre periférica En términos de desarrollo, su linaje está separado del de los mastocitos, a pesar de compartir una célula precursora común en la médula ósea. Los basófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea y son liberados hacia la circulación como células maduras. Poseen también muchas otras características comunes con los mastocitos, como los gránulos de secreción basófilos, la capacidad de secretar mediadores semejantes y una abundancia de receptores Fc de alta afinidad para los anticuerpos de IgE en su membrana celular. Participan en las reacciones alérgicas (v. cuadro 6-5) y, junto con los mastocitos, liberan histamina, heparina, heparán sulfato, ECF, NCF y otros mediadores de la inflamación. A diferencia de los mastocitos, los basófilos no producen prostaglandina D_2 (PGD_2) ni interleucina-5 (IL-5). Los basófilos y sus características se desarrollan con más detalle en el cap. 10.

Adipocitos

El adipocito es una célula del tejido conjuntivo especializada para almacenar lípidos neutros y para producir una variedad de hormonas.

Los **adipocitos** se diferencian a partir de las células madre mesenquimatosas y acumulan lípidos de forma gradual en su citoplasma. Se localizan por todo el tejido conjuntivo laxo como células individuales y grupos de células. Cuando se acumulan en grandes grupos, se conocen como **tejido adiposo**. Los adipocitos también participan en la síntesis de varias hormonas, mediadores de la inflamación y factores de crecimiento. Este tejido conjuntivo especializado se trata más adelante en el cap. 9.

Células madre adultas y pericitos

En varios tejidos y órganos, se hallan nichos de células madre adultas.

En los adultos, muchos tejidos contienen reservorios de células madre llamados **células madre adultas**. En comparación con las células madre embrionarias, las células madre adultas no se pueden diferenciar en linajes múltiples. Por lo general, son capaces de diferenciarse sólo en células de un linaje específico. Las células madre adultas se encuentran en muchos tejidos y órganos, ubicados en sitios específicos denominados **nichos**. Las células que residen dentro de los nichos en muchos tejidos y órganos (con exclusión de la médula ósea) se denominan **células madre tisularess**. Se han identificado en el tubo digestivo, por ejemplo, en el estómago (en el istmo de las glándulas gástricas), en los intestinos delgado y grueso (en la base de las glándulas intestinales) y en muchas otras regiones. La médula ósea constituye un reservorio singular de células madre. Además de contener **HSC** (células madre hematopoyéticas), la médula ósea también contiene al menos dos poblaciones de céluas madre: una población heterogénea de **células progenitoras adultas multipotentes (MAPC)**, que parecen tener grandes capacidades de desarrollo y **células del estroma de la médula ósea (BMSC)**, que pueden generar condrocitos, osteoblastos, adipocitos, células musculares y células endoteliales. Las MAPC son las equivalentes adultas de las células madre embrionarias. Los nichos de las células madre adultas llamadas **células madre mesenquimatosas**, se hallan en el tejido conjuntivo laxo del adulto. Estas células dan origen a células diferenciadas que funcionan en la reparación y formación de nuevo tejido, como es el caso de la cicatrización de heridas y del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos (neovascularización).

Los pericitos vasculares que se encuentran alrededor de los capilares y de las vénulas, son células madre mesenquimatosas.

Los **pericitos**, también llamados **células adventicias** o **células perivasculares**, se hallan alrededor de los capilares y de las vénulas (fig. 6-24). Varias observaciones sustentan la interpretación de que los pericitos vasculares son, en realidad, células madre mesenquimatosas. Los estudios experimentales demuestran que al responder a estímulos externos, los pericitos expresan una cohorte de proteínas semejante a la de las células madre de la médula ósea. Los pericitos están rodeados por material de la lámina basal que es continuo con la lámina basal del endotelio capilar; por lo tanto, no están realmente ubicados en el compartimento de tejido conjuntivo. El pericito suele estar enroscado, al menos en forma parcial, alrededor del capilar y su núcleo adopta un aspecto semejante al de las células endoteliales (es decir, aplanado pero curvo para adaptarse a la forma tubular del vaso).

Los estudios con el MET demuestran que los pericitos que rodean las vénulas de calibre más pequeño, poseen características citoplasmáticas casi idénticas a las de las células endoteliales del mismo vaso. Los pericitos asociados con las vénulas más grandes poseen características de las células musculares lisas de la túnica media de las venas de pequeño calibre. Al realizar un corte fortuito paralelo al eje longitudinal de las vénulas, las porciones distal y proximal del mismo pericito, presentan las características de las células endoteliales y de las células musculares lisas, respectivamente. Estos estudios indican que durante el desarrollo de nuevos vasos, las células con características de **pericitos** pueden diferenciarse en células musculares lisas de la pared vascular. La función de los pericitos como **células madre mesenquimatosas** se confirmó experimentalmente con estudios en los que los pericitos cultivados provenientes de capilares retinianos fueron capaces de diferenciarse en diversas células, entre ellas, osteoblastos, adipocitos, condrocitos y fibroblastos.

Los fibroblastos y los vasos sanguíneos de las heridas en proceso de cicatrización, se desarrollan a partir de células madre mesenquimatosas asociados con la túnica adventicia de las vénulas.

Mediante estudios radioautográficos de curación de heridas en pares de animales parabióticos (con circulación cruzada), se ha podido comprobar que las células madre mesenquimatosas ubicadas en la túnica adventicia de las vénulas y de las venas pequeñas, son la fuente primaria de células nuevas durante la curación. Además, los fibroblastos, los pericitos y las células endoteliales en aquellos segmentos del tejido conjuntivo adyacentes a la herida, se dividen y producen células adicionales que forman tejido conjuntivo y vasos sanguíneos nuevos.

Linfocitos, células plasmáticas y otras células del sistema inmunitario

Los linfocitos participan principalmente en las respuestas inmunitarias.

Los **linfocitos** del tejido conjuntivo son las más pequeñas de la células libres en el tejido conjuntivo (v. fig. 6-23b). Poseen un delgado reborde de citoplasma que rodea un núcleo heterocromático de tinción intensa. A menudo, el citoplasma de los linfocitos del tejido conjuntivo no es visible. Normalmente, se hallan pequeñas cantidades de linfocitos en el tejido conjuntivo de todo el organismo. Sin embargo, esta cantidad aumenta considerablemente en los sitios de **inflamación** de los tejidos causada por agentes patógenos. Los linfocitos son los más numerosos en la lámina propia del tubo digestivo y de las vías respiratorias, donde participan de la inmunovigilancia contra agentes patógenos y sustancias extrañas que se introducen en el organismo al atravesar el revestimiento epitelial de estos sistemas.

Los linfocitos forman una población heterogénea que comprende al menos tres tipos celulares funcionales: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK.

En el nivel molecular, los **linfocitos** se caracterizan por la expresión de moléculas específicas de la membrana plasmática, conocidas como **proteínas de cúmulo de diferenciación (CD)**. Las proteínas CD reconocen ligandos específicos en las células diana. Debido a que algunas proteínas CD están sólo en algunos tipos específicos de linfocitos, se consideran proteínas marcadoras específicas. Según estos marcadores específicos, los linfocitos se pueden clasificar en tres tipos funcionales.

- Los **linfocitos T** se caracterizan por la presencia de proteínas marcadoras CD2, CD3, CD5 y CD7 y de **receptores de célula T (TCR)**. Estas células tienen una larga vida útil y son efectoras de la **inmunidad mediada por células**.
- Los **linfocitos B** se caracterizan por la presencia de proteínas CD9, CD19 y CD20 y de las inmunoglobulinas

unidas IgM e IgD. Estas células reconocen a los antígenos, tienen una vida variable y son efectoras de la **inmunidad mediada por anticuerpos (inmunidad humoral)**.

- Los **linfocitos NK** (*natural killer* = destructores naturales) son linfocitos no T y no B que expresan las proteínas CD16, CD56 y CD94 que no se encuentran en otros linfocitos. Estas células no producen inmunoglobulinas ni expresan TCR en su superficie. Por lo tanto, los linfocitos NK no son específicos de antígeno. Sin embargo, de modo similar a la acción de los linfocitos T, destruyen las células infectadas por virus y algunas células neoplásicas por medio de un mecanismo citotóxico.

En respuesta a la presencia de antígenos, los linfocitos se activan y pueden dividirse varias veces para producir clones de sí mismos. Además, los clones de los linfocitos B maduran y se convierten en células plasmáticas. En el cap.14 se presenta una descripción de los linfocitos B y T y de sus funciones en las reacciones que se producen durante las respuestas inmunitarias.

Las células plasmáticas son células productoras de anticuerpos derivadas de los linfocitos B.

Las **células plasmáticas** o **plasmocitos** son un componente destacado del tejido conjuntivo laxo donde los antígenos tienden a introducirse en el organismo (p. ej., en el tubo digestivo o en las vías respiratorias). También son un componente normal de las glándulas salivares, los ganglios linfáticos y el tejido hematopoyético. Una vez que deriva de su precursor, el **linfocito B**, la célula plasmática tiene una capacidad migratoria limitada y una vida corta, de entre 10 y 30 días.

La célula plasmática es una célula ovoide, relativamente grande (20 µm) y con una cantidad considerable de citoplasma. El citoplasma manifiesta una basofilia fuerte debido al abundante RER (fig. 6-25a). El aparato de Golgi suele ser prominente dado su gran tamaño y la falta de tinción. En los preparados para la microscopía óptica, aparece como una zona clara en contraste con el citoplasma basófilo.

El núcleo es esférico y está ligeramente desplazado o ubicado excéntricamente. Es pequeño, no mucho mayor que el núcleo del linfocito. Presenta grandes cúmulos de heterocromatina periférica que alternan con regiones claras de eucromatina. Esta disposición se describe tradicionalmente como rueda de carreta o reloj analógico, donde la heterocromatina se asemeja a los rayos de la rueda o a los números del reloj (fig. 6-25b). El núcleo heterocromático de la célula plasmática sorprende en cierta medida debido a la función de la célula en la síntesis de grandes cantidades de proteína. Sin embargo, dado que las células producen grandes cantidades de *un solo tipo de proteína*, un anticuerpo específico, sólo se expone una pequeña parte del genoma para la transcripción.

En el tejido conjuntivo también se observan eosinófilos, monocitos y neutrófilos.

Como consecuencia de las respuestas inmunitarias y de la lesión de los tejidos, algunas células migran con rapidez desde la sangre hacia el tejido conjuntivo, en especial, los neutrófilos y los monocitos. Su presencia suele indicar una reacción inflamatoria aguda. En estas reacciones, los neutrófilos migran en grandes cantidades hacia el tejido conjuntivo, seguidos de numerosos monocitos. Como ya se mencionó, los monocitos se diferencian luego en macrófagos. En el cap. 10 se describen estas células y sus funciones. El **eosinófilo**, que interviene en las **reacciones alérgicas** y en las **infestaciones parasitarias**, también se describe en ese capítulo. Los eosinófilos se pueden observar en el tejido conjuntivo normal, en particular, en la lámina propia del intestino, como resultado de las respuestas inmunitarias crónicas que se producen en dichos tejidos.



Puntos esenciales
Tejido conjuntivo

GENERALIDADES DEL TEJIDO CONJUNTIVO

- El **tejido conjuntivo** forma un compartimento continuo en todo el organismo que conecta y brinda sostén a los demás tejidos. Está rodeado por las láminas basales de los diversos epitelios y por las láminas externas de las células musculares y de las células de sostén del sistema nervioso.
- El tejido conjuntivo comprende un grupo variado de **células** dentro de una **matriz extracelular (MEC)** específica del tejido. La MEC contiene fibras proteicas y **sustancia fundamental**.
- La clasificación del tejido conjuntivo tiene su fundamento en la composición y la organización de sus componentes extracelulares y en sus funciones: **tejido conjuntivo embrionario, tejido conjuntivo propiamente dicho y tejido conjuntivo especializado.**

TEJIDO CONJUNTIVO EMBRIONARIO

- El **mesénquima** deriva del mesodermo embrionario y da origen a los diversos tejidos conjuntivos del cuerpo. Contiene una red laxa de células fusiformes, que se hallan suspendidas en una sustancia fundamental viscosa que contiene fibras de colágeno y reticulares muy finas.
- El **tejido conjuntivo mucoso** está presente en el cordón umbilical. Contiene células fusiformes muy separadas que se hallan incluidas en una MEC gelatinosa, con abundante hialuronano; su sustancia fundamental se denomina **gelatina de Wharton**.

TEJIDO CONJUNTIVO DEL ADULTO

- El **tejido conjuntivo del adulto** se divide en tejido conjuntivo **laxo** y **denso**. El tejido conjuntivo denso se subclasifica en tejido conjuntivo **denso iregular** (no modelado) y **denso regular** (modelado).
- El **tejido conjuntivo laxo** se caracteriza por poseer una gran cantidad de células de varios tipos incluidas en una abundante sustancia fundamental gelatinosa con fibras poco ordenadas. Normalmente rodea las glándulas, varios órganos tubulares, los vasos sanguíneos y se encuentra debajo de los epitelios que tapizan las superficies corporales internas y externas.
- El **tejido conjuntivo denso irregular** contiene pocas células (sobre todo, fibroblastos), grupos de fibras de colágeno distribuidos en forma aleatoria y una escasez relativa de sustancia fundamental. Provee una gran resistencia y permite que los órganos resistan el estiramiento y la distensión excesivos.
- El **tejido conjuntivo denso regular** se caracteriza por poseer grupos de fibras de colágeno ordenadas en haces paralelos comprimidos con células (tendinocitos) alineadas entre los haces de fibras. Es el principal componente funcional de los tendones, de los ligamentos y de las aponeurosis.

FIBRAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

- Existen tres tipos principales de **fibras del tejido conjuntivo:** fibras de colágeno, reticulares y elásticas.
- Las **fibras de colágeno** son el componente estructural más abundante del tejido conjuntivo. Son flexibles, tienen una resistencia tensora notable y están formadas por **fibrillas de colágeno** que exhiben un patrón de bandas característico de 68 nm.
- La formación de la **fibra de colágeno** comprende fenómenos que ocurren dentro de los fibroblastos (producción de moléculas de procolágeno) y fuera de los fibroblastos en la MEC (polimerización de las moléculas de colágeno en fibrillas, las cuales se ensamblan para formar fibras de colágeno más grandes).
- Las **fibras reticulares** están compuestas por **colágeno tipo III** y proveen un armazón de sostén para las células de los diversos tejidos y órganos (son abundantes en los tejidos linfáticos).
- En los tejidos linfático y hematopoyético, las fibras reticulares son producidas por **células reticulares** especializadas. En la mayoría de los otros tejidos, las fibras reticulares son producidas por los fibroblastos.
- Las **fibras elásticas** están formadas por un **núcleo central de elastina** asociado con una red de **microfibrillas de fibrillina**, las cuales están compuestas de fibrillina y emilina.

MATRIZ EXTRACELULAR (MEC)

- La **MEC** provee el sostén mecánico y estructural al tejido conjuntivo, influye sobre la comunicación extracelular y ofrece vías para la migración celular. Además de las fibras proteicas, la MEC contiene la sustancia fundamental, la cual es rica en **proteoglucanos**, **glucosaminoglucanos (GAG) hidratados** y **glucoproteínas multiadhesivas**.
- Los **GAG** son los componentes heteropolisacáridos más abundantes de la sustancia fundamental. Estas moléculas están compuestas por polisacáridos de cadena larga no ramificada y contienen muchos grupos sulfato y carboxilo. Se unen en forma covalente a las proteínas centrales para formar **proteoglucanos**, que son responsables de las propiedades físicas de la sustancia fundamental.
- La molécula de GAG más larga y más grande es el **hialuronano**. A través de **proteínas de enlace** especiales, los proteoglucanos se unen indirectamente al hialuronano para formar macromoléculas gigantes llamadas **aglomeraciones de proteoglucanos**.
- La unión de agua y otras moléculas (p. ej., factores de crecimiento) a las aglomeraciones de proteoglucanos regula el movimiento y la migración de macromoléculas, microorganismos o células neoplásicas (cancerosas) metastásicas en la MEC.
- Las **glucoproteínas multiadhesivas** (p. ej., fibronectina, laminina y tenascina) son moléculas multifuncionales que poseen sitios de fijación para diversas proteínas de la MEC (p. ej., colágenos, proteoglucanos y GAG). También interactúan con los receptores de la superficie celular, como la integrina y los receptores de laminina.

CÉLULAS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

- Las células del tejido conjuntivo se clasifican como parte de la **población celular residente** (relativamente estables, no migrantes) o de la **población celular errante** (o transitoria) (sobre todo, células que han emigrado desde los vasos sanguíneos).
- Las **células residentes** comprenden fibroblastos (y miofibroblastos), macrófagos, adipocitos, mastocitos y células madre adultas.
- Las **células errantes (transitorias)** comprenden linfocitos, células plasmáticas, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y monocitos (se describen en el cap. 10).
- Los **fibroblastos** son las células principales del tejido conjuntivo. Tienen a su cargo la síntesis del colágeno y de otros componentes de la MEC.
- Los fibroblastos que expresan filamentos de actina y proteínas motoras asociadas a la actina, como la miosina no muscular, se denominan **miofibroblastos**.
- Los **macrófagos** son células fagocíticas derivadas de los monocitos que contienen una abundante cantidad de lisosomas y desempeñan un papel importante en las reacciones de la respuesta inmunitaria.
- Los **adipocitos** son células especializadas del tejido conjuntivo que almacenan lípidos neutros y producen una variedad de hormonas (v. cap. 9).
- Los mastocitos se desarrollan en la médula ósea y se diferencian en tejido conjuntivo. Contienen gránulos basófilos que almacenan mediadores de la inflamación. Al activarse, los mastocitos sintetizan leucotrienos, interleucinas y otras citosinas promotoras de la inflamación.
- Las células madre **adultas** residen en lugares específicos (llamados nichos) en diversos tejidos y órganos. Son difíciles de distinguir de otras células del tejido conjuntivo.

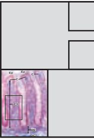
LÁMINA 4 Tejidos conjuntivos laxo y denso irregular

Los tejidos conjuntivos laxo y denso irregular constituyen dos de los distintos tipos de tejido conjuntivo. Los otros son los tejidos cartilaginoso, óseo, sanguíneo, adiposo y reticular. El **tejido conjuntivo laxo** se caracteriza por una proporción relativamente alta de células en una matriz de fibras de colágeno delgadas y escasas. En cambio, el tejido conjuntivo denso irregular contiene pocas células, la mayoría de las cuales son los fibroblastos responsables de la formación y del mantenimiento de las fibras de colágeno abundantes que conforman la matriz de este tejido. Las células normalmente asociadas con el tejido conjuntivo laxo son los **fibroblastos** (células productoras del colágeno), las células que integran el sistema inmunitario y las del sistema de defensa general del organismo. Por lo tanto, en el tejido conjuntivo laxo, existen cantidades variables de linfocitos, macrófagos, eosinófilos, células plasmáticas y mastocitos.



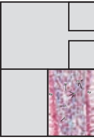
Tejidos conjuntivos laxo y denso irregular, glándula mamaria, ser humano, H&E, 175 X; recuadros 350 X.

Esta fotomicrografía muestra con poco aumento tanto **el tejido conjuntivo laxo** (*LCT*) como **el tejido conjuntivo denso irregular** (*DICT*) con fines comparativos. El tejido conjuntivo laxo rodea el epitelio glandular (*GE*). El tejido conjuntivo denso irregular consiste sobre todo en haces gruesos de fibras de colágeno con poca presencia de células, mientras que el tejido conjuntivo laxo posee una escasez relativa de fibras y una cantidad considerable de células. El *recuadro superior* corresponde a un aumento mayor del tejido conjuntivo denso. Cabe destacar que sólo hay unos pocos núcleos celulares en relación con la gran extensión de fibras de colágeno. El *recuadro inferior*, que incluye el epitelio glandular y el tejido conjuntivo laxo circundante, muestra muy pocas fibras pero gran cantidad de células. Normalmente, el componente celular del tejido conjuntivo laxo contiene una proporción relativamente pequeña de fibroblastos pero grandes cantidades de linfocitos, células plasmáticas y otros tipos celulares del tejido conjuntivo.



Tejido conjuntivo laxo, colon, simio, tinción tricrómica de Mallory, 250 X.

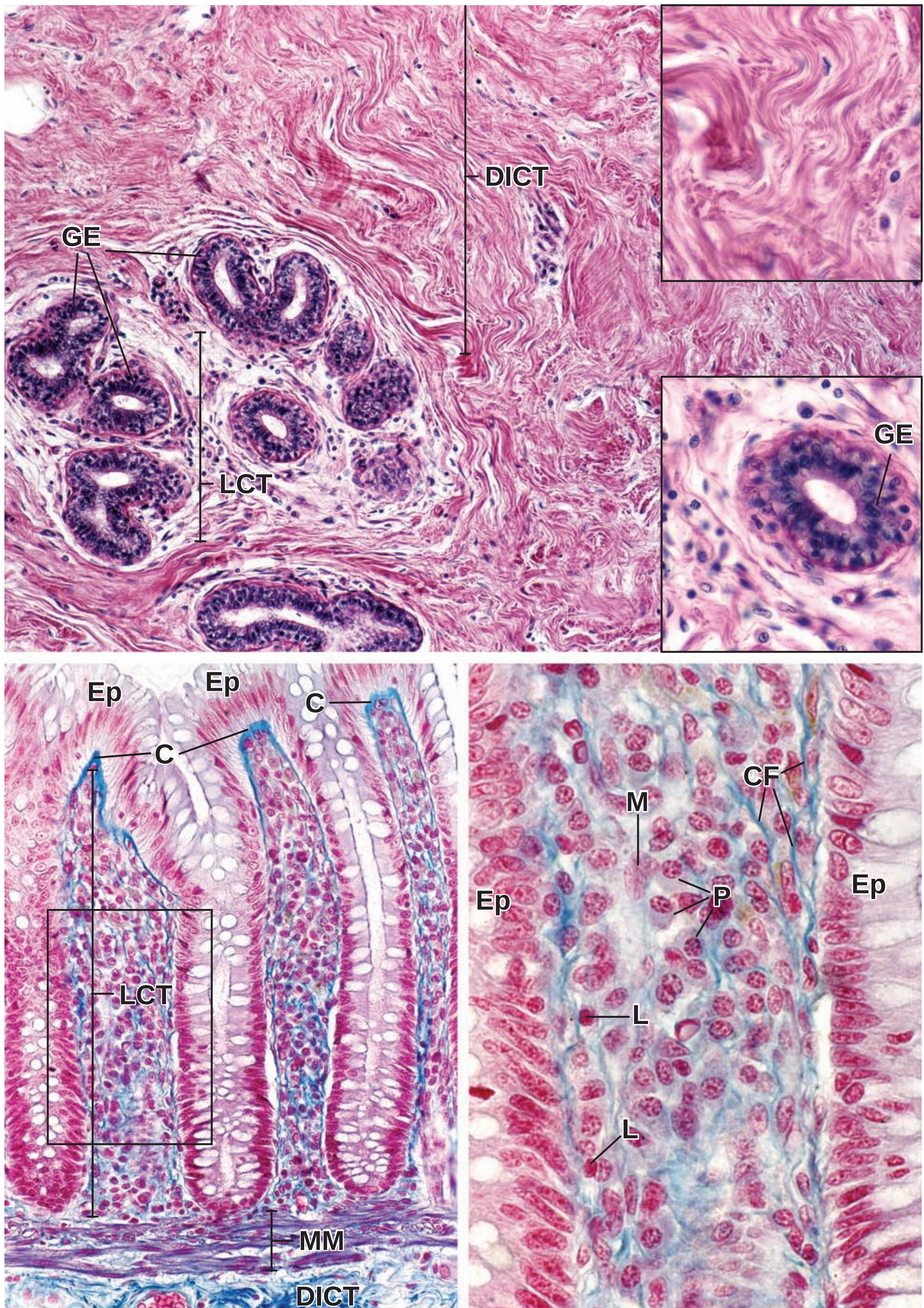
Esta micrografía muestra el **tejido conjuntivo laxo** (*LCT*) muy celular, también llamado lámina propia, que se ubica entre las glándulas intestinales del colon. Las células secretoras de moco del epitelio simple que aparece aquí, corresponden al tejido glandular. La técnica de Mallory tiñe los núcleos celulares de rojo y el colágeno de azul. Cabe destacar cómo las células están rodeadas por un armazón de fibras de colágeno teñidas de azul. En esta micrografía también se muestra una banda de músculo liso, la muscular de la mucosa (*MM*) del colon y, por debajo de ella, en vista parcial, el **tejido conjuntivo denso irregular** (*DICT*) que forma la submucosa colónica. Normalmente, las fibras de colágen (*C*) situadas justo debajo de las células epiteliales (*Ep*) que tapizan la superficie luminal están más concentradas y, por lo tanto, son prominentes en esta micrografía.



Tejido conjuntivo laxo, colon, simio, tinción tricrómica de Mallory, 700 X.

Se muestra aquí, con más aumento, la zona incluida en el recuadro de la figura adyacente. Se observan las bases de las células epiteliales a cada lado de la micrografía. Las **fibras de colágeno** (*C*) aparecen como hebras delgadas que forman un estroma que rodea las células. La mezcla de células que aquí presentes, consiste en linfocitos (*L*), células plasmáticas (*P*), fibroblastos, células musculares lisas, macrófagos (*M*) y mastocitos ocasionales.

C, fibras de colágeno
DICT, tejido conjuntivo denso irregular
Ep, células epiteliales
GE, epitelio glandular
L, linfocito
LCT, tejido conjuntivo laxo
M, macrófago
MM, muscular de la mucosa
P, células plasmáticas



DICT
GE
LCT
GE
Ep
Ep
C
C
LCT
MM
DICT
CF
M
P
Ep
Ep
L
L

LÁMINA 5 Tejido conjuntivo denso regular, tendones y ligamentos

El **tejido conjuntivo denso regular** se distingue porque sus fibras están agrupadas muy juntas y organizadas en haces o fascículos paralelos. Las fibrillas de colágeno que componen las fibras también están ordenadas en disposición paralela. Los **tendones**, que unen los músculos a los huesos y los ligamentos, que unen los huesos entre sí, son ejemplos de este tipo de tejido. Los **ligamentos** se parecen a los tendones en casi todos los aspectos, pero sus fibras y la disposición de los fascículos tienden a ser menos ordenados.

En los tendones, así como en los ligamentos, los fascículos están separados unos de otros por tejido conjuntivo denso irregular, el **endotendón**, por el cual transcurren vasos y nervios. Además, un fascículo puede estar dividido parcialmente por tabiques de tejido conjuntivo que se extienden desde el endotendón y contienen los vasos y los nervios más pequeños. Algunos de los fascículos pueden agruparse y formar unidades funcionales mayores por la acción de un tejido conjuntivo circundante más grueso, el **peritendón**. Por último, los fascículos y los grupos de fascículos están rodeados por tejido conjuntivo denso irregular, el **epitendón**.

Los fibroblastos, también llamados tendinocitos en los tendones, son células alargadas que poseen evaginaciones citoplasmáticas laminares muy delgadas que ubican entre las fibras contiguas y las abrazan. Los bordes de las evaginaciones citoplasmáticas entran en contacto con las de los tendinocitos vecinos y se forma, así, una red citoplasmática seudosincitial.

El tejido conjuntivo denso más modelador es el del estroma de la córnea del ojo (v. cap. 24). En este tejido, las fibrillas de colágeno se hallan dispuestas en paralelo en laminillas que están separadas por grandes fibroblastos aplanados. Las laminillas adyacentes se disponen en ángulos casi rectos entre sí y adoptan, de esta manera, una disposición ortogonal. Se cree que la regularidad extrema del tamaño de la fibrilla y de los espacios entre las fibrillas en cada laminilla, junto con la **disposición ortogonal** de las laminillas, es la causa de la transparencia de la córnea.



Tejido conjuntivo denso regular, tendón, corte longitudinal, ser humano, H&E, 100 X.
En esta muestra se incluye el tejido conjuntivo denso irregular del tendón, el **epitendón** (*Ept*). Los **fascículos tendinosos** (*TF*) que componen el tendón están rodeados por un tejido conjuntivo menos denso que el asociado con el epitendón. En cortes longitudinales como éste, el tejido conjuntivo que rodea los fascículos individuales, el **endotendón** (*Ent*), parece desaparecer en ciertos sitios, cuyo resultado es la fusión aparente de un fascículo con su vecino. Esto se debe al carácter oblicuo del plano del corte y no a una fusión real de los fascículos. El colágeno que compone la mayor parte del fascículo tendinoso, posee un aspecto homogéneo como consecuencia de la disposición ordenada y muy junta de las fibrillas de colágeno individuales. Los núcleos de los tendinocitos se ven como siluetas alargadas ordenadas en hileras. El citoplasma de estas células se confunde con el colágeno; por ello, los núcleos son la única característica representativa de las células.

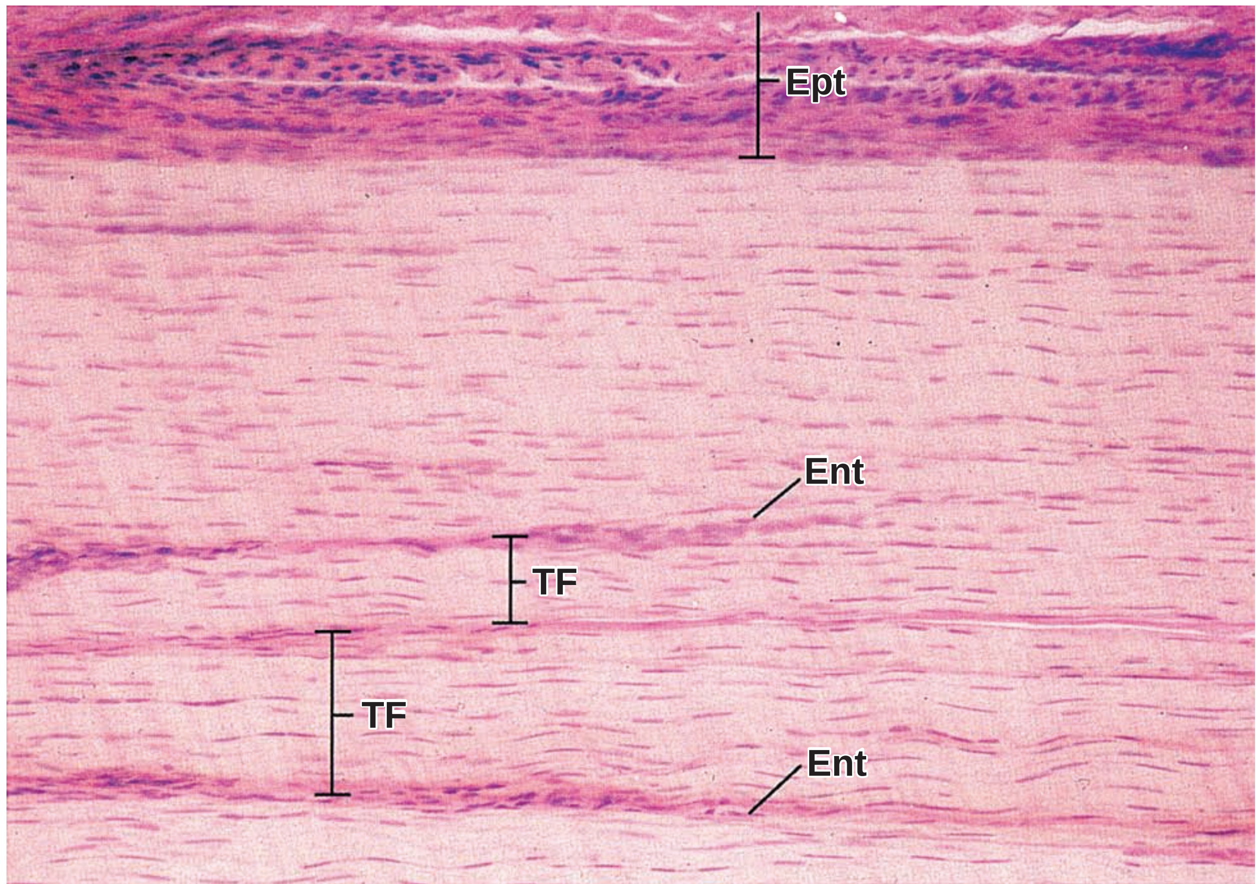


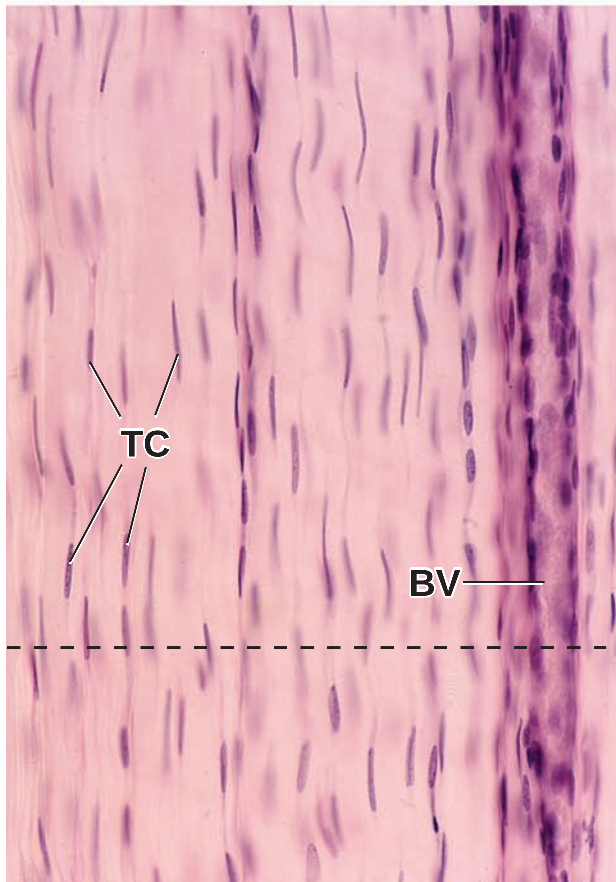
Tejido conjuntivo denso regular, tendón, corte longitudinal, ser humano, H&E, 400 X.
En esta micrografía con más aumento, se observa la disposición en una sola hilera de los **núcleos del tendinocito** (*TC*) junto con las fibras de colágeno interpuestas. Estas últimas tienen un aspecto homogéneo. El citoplasma de las células no se distingue del colágeno, como es normal en los cortes incluidos en parafina y teñidos con H&E. La variación en el aspecto nuclear se debe al plano de corte y a la posición de los núcleos en el espesor del corte. También se observa en esta muestra un vaso sanguíneo (*BV*) de pequeño calibre que transcurre dentro del endotendón.



Tejido conjuntivo denso regular, tendón, corte transversal, ser humano, H&E, 400 X.
Esta muestra se encuentra bien conservada y las fibras de colágeno agrupadas muy juntas aparecen como un campo homogéneo, aunque sea una vista de los extremos cortados de las fibras. Los núcleos están dispersos de manera irregular, a diferencia del patrón más uniforme en el plano longitudinal. Esto se explica al examinar la línea de puntos de la figura de abajo a la izquierda, cuyo propósito es representar un corte transversal arbitrario del tendón. Cabe destacar el espacio irregular entre los núcleos que se hallan en el plano de corte. Por último, en el endotendón (*Ent*) que está dentro de un fascículo, hay varios vasos sanguíneos (*BV*) de pequeño calibre.

BV, vaso sanguíneo
Ent, endotendón
Ept, epitendón
TC, núcleos del tendinocito
TF, fascículo tendinoso
línea de puntos, corte transversal arbitrario del tendón


Ept
Ent
TF
TF
Ent


TC
BV

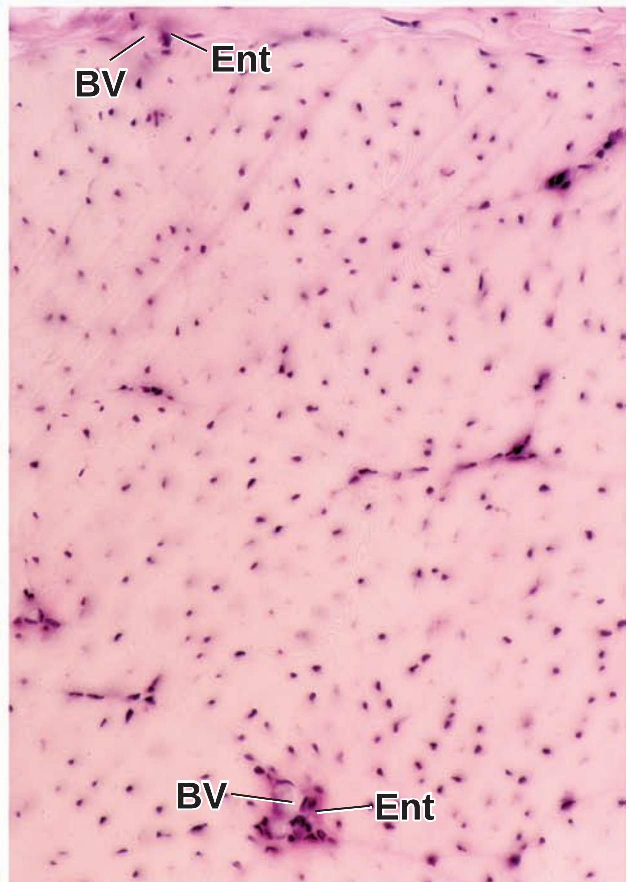

BV
Ent
BV
Ent

LÁMINA 6 Fibras elásticas y láminas elásticas

Las fibras elásticas están presentes en los tejidos conjuntivos denso y laxo de todo el organismo, pero en menor cantidad que las fibras de colágeno. Las fibras elásticas no son visibles en los cortes de rutina teñidos con H&E, pero sí se observan con facilidad con técnicas de coloración especiales. (Las siguientes tiñen selectivamente el material elástico: la técnica de Weigert para fibras elásticas, tiñe de color violeta púrpura; la aldehído fucsina de Gomori, colorea de azul negro; la hematoxilina de Verhoeff para tejido elástico, tiñe de negro y la orceína modificada de Taenzer-Unna, tiñe de pardo rojizo). Con una combinación de técnicas especiales y coloraciones de contraste, como H&E, no sólo aparecen las fibras elásticas sino también los otros componentes del tejido, lo que permite el estudio de las relaciones entre el material elástico y los demás componentes del tejido conjuntivo.

El **material elástico** se presenta tanto en forma de fibras como de láminas. En los tejidos conjuntivos laxo y denso y en el cartílago elástico (v. lámina 9, pág. 229), el material elástico se halla en forma de fibras. De igual manera, los ligamentos elásticos que conectan las vértebras cervicales, y que se destacan principalmente en los animales de pastoreo, tienen una mezcla de fibras elásticas y de colágeno dispuestas muy juntas. En las arterias principales de calibre mayor (p. ej., aorta, pulmonar, carótida común y otras ramas primarias de la aorta), la túnica media está compuesta por capas fenestradas de tejido elástico alternadas con capas que contienen células musculares lisas y tejido colágeno. Esto permite que la distensión y el retroceso elástico contribuyan a la propulsión de la sangre. Todas las arterias y la mayoría de las arteriolas más grandes tienen una *membrana elástica interna* que sustenta el endotelio delicado y su tejido conjuntivo subyacente inmediato. Cabe destacar que tanto los componentes colágenos como elásticos de la túnica media son producidos por las células musculares lisas de esta capa.



Fibras elásticas, dermis, simio, técnica de Weigert 160X.

Aquí se observa el tejido conjuntivo de la piel, conocido como dermis, teñido para mostrar la índole y la distribución de las **fibras elásticas** *(E)*, que aparecen de color púrpura. Las **fibras de colágeno** *(C)* se han teñido con eosina, y los dos tipos de fibras se diferencian con facilidad. El tejido conjuntivo en la parte superior de la figura, cercano al epitelio (la capa papilar de la dermis), contiene fibras elásticas delgadas (v. el ángulo superior izquierdo) y también fibras de colágeno menos gruesas. En la parte inferior de la figura se ven fibras elásticas y de colágeno bastante más gruesas. También se observa que muchas de las fibras elásticas aparecen como siluetas rectangulares cortos. Estas siluetas simplemente representan fibras que discurren a través del espesor del corte en un ángulo oblicuo con respecto a la trayectoria de la cuchilla (del micrótomo). Un examen minucioso permite descubrir unas pocas fibras que aparecen como siluetas semejantes a puntos. Éstos representan fibras elásticas seccionadas en sentido transversal. En general, las fibras elásticas de la dermis adoptan una configuración tridimensional entrelazada; de allí, la variedad de formas.



Fibras elásticas, mesenterio, rata, técnica de Weigert 160X.

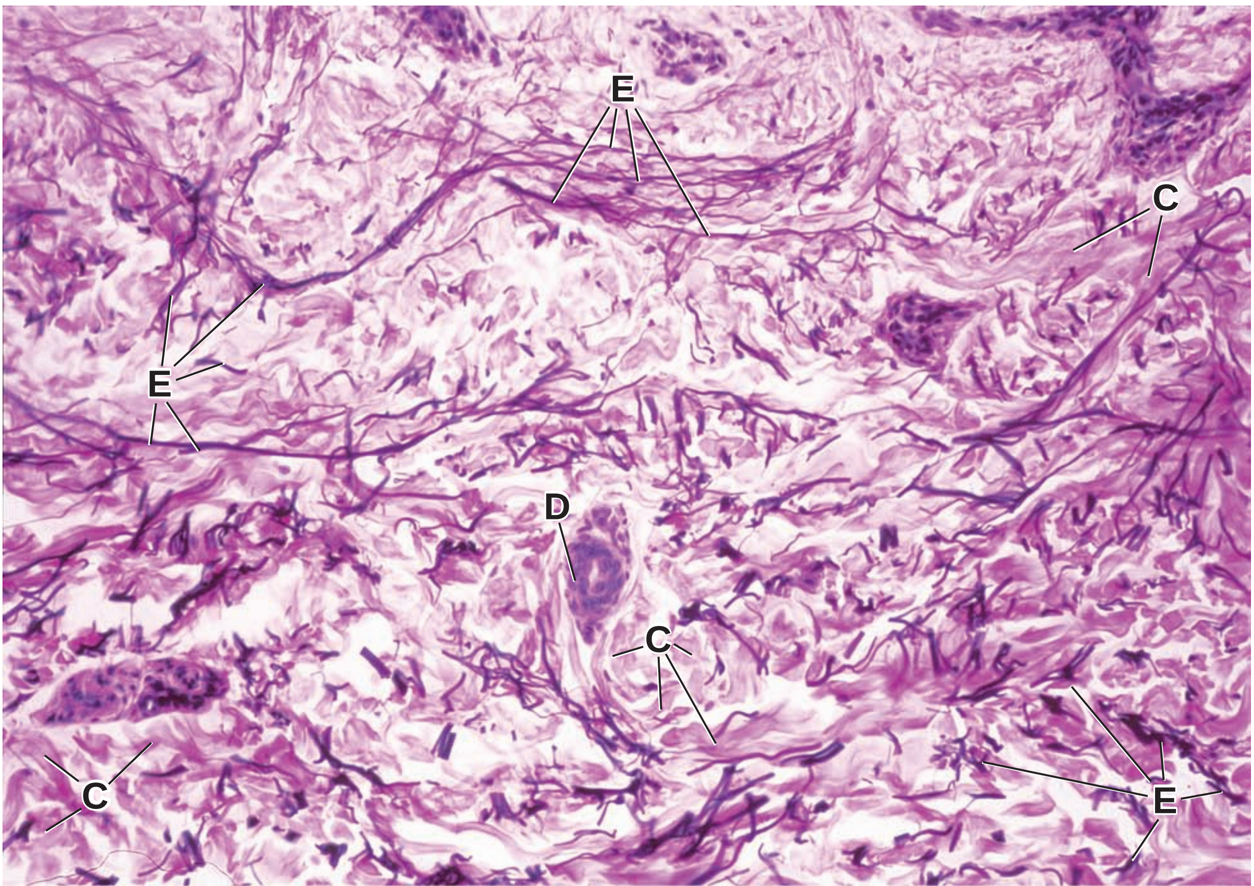
Aquí se ve un mesenterio montado entero sin cortar, preparado para mostrar los elementos del tejido conjuntivo y teñido de manera diferencial para detectar las fibras elásticas. Las **fibras elásticas** *(E)* aparecen como hebras finas, largas, entrecruzadas y ramificadas, sin extremos discernibles y con un curso algo irregular. Nuevamente, las **fibras de colágeno** *(C)* se tiñen con la eosina de la coloración de contraste y aparecen como siluetas largas, rectas y bastante más gruesas que las fibras elásticas.

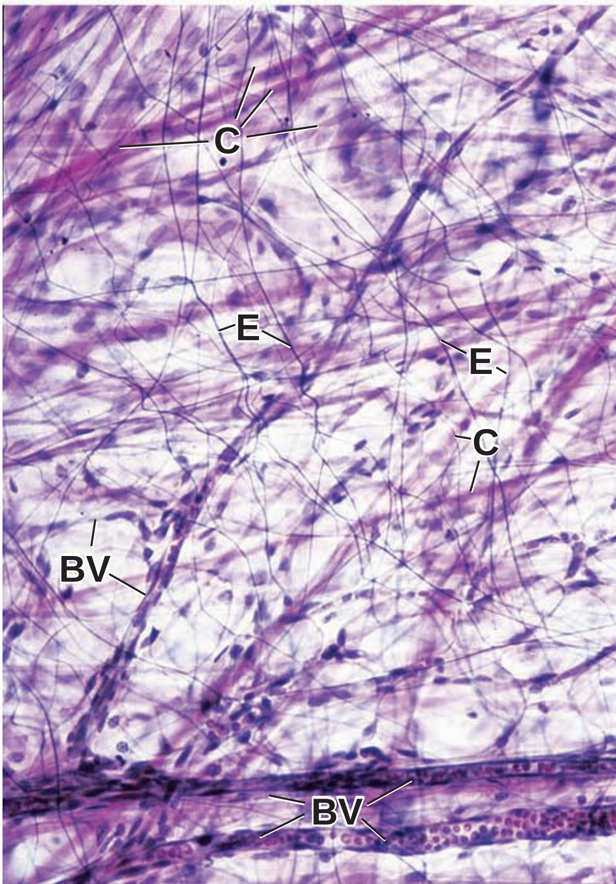


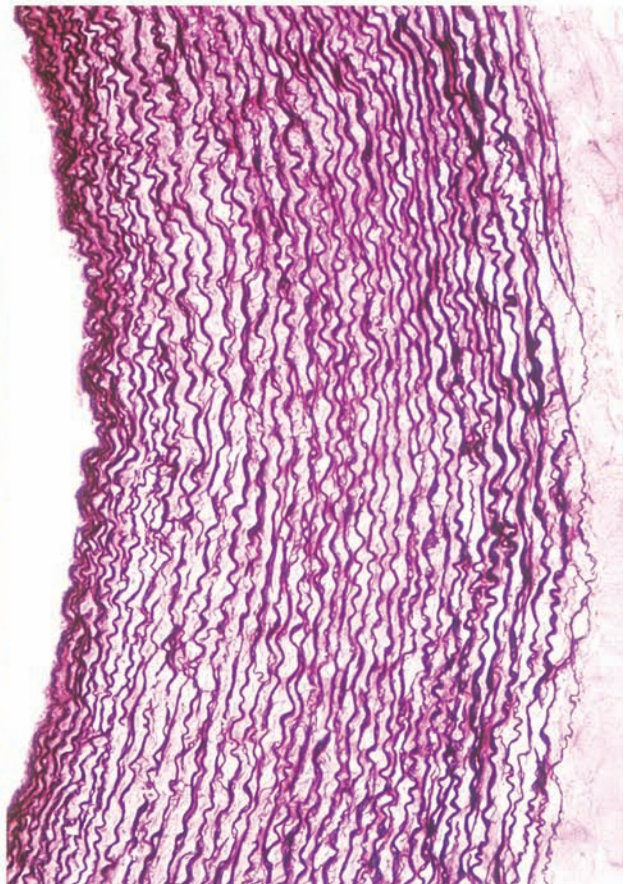
Láminas elásticas, arteria elástica, simio, técnica de Weigert 80X.

El material elástico también se presenta en capas o láminas en lugar de fibras individuales. Esta figura muestra la pared de una arteria elástica (arteria pulmonar) que se tiñó para mostrar el material elástico. Cada una de las líneas onduladas es una **capa de material elástico** que está organizado en forma de lámina o membrana fenestrada. El plano de corte es tal que las membranas elásticas se ven de perfil. Esta muestra no se tiñó posteriormente con H&E. Los espacios, en apariencia vacíos, que se encuentran entre las capas elásticas contienen fibras de colágeno y células musculares lisas que, en esencia, permanecen sin teñirse. En la capa muscular del vaso sanguíneo, las células musculares lisas secretan elastina y colágeno. Los tejidos del organismo que contienen grandes cantidades de material elástico tienen una distribución que se limita a las paredes de las arterias elásticas y a algunos ligamentos asociados con la columna vertebral.

BV, vaso sanguíneo
C, fibras de colágeno
D, conducto de la glándula sudorípara
E, fibras elásticas


E
C
E
D
C
C
E


C
E
E
C
BV
BV



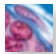
This page intentionally left blank.





7

Tejido cartilaginoso



GENERALIDADES DEL TEJIDO CARTILAGINOSO

El tejido cartilaginoso o cartílago es una variedad de tejido conjuntivo compuesto por células llamadas condrocitos y una matriz extracelular muy especializada.

El **cartílago** es un tejido avascular que consiste en **condrocitos** y una **matriz extracelular** extensa. Más del 95 % del volumen del cartílago corresponde a la matriz extracelular, que es un elemento funcional de este tejido. Los condrocitos son escasos pero indispensables para la producción y el mantenimiento de la matriz (fig. 7-1).

La matriz extracelular del cartílago es sólida y firme pero también un tanto maleable, a lo cual se debe su flexibilidad. Puesto que no existe una red vascular en el cartílago, la composición de la matriz extracelular es crucial para la supervivencia de los condrocitos. La gran proporción de **glucosaminoglucanos (GAG)** con respecto a las **fibras de colágeno tipo II** en la matriz del cartílago permite la difusión de sustancias desde los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo circundante a los condrocitos dispersos dentro de la matriz, con lo que se mantiene la viabilidad del tejido. Existen interacciones estrechas entre dos clases de moléculas estructurales que poseen características biofísicas diferentes: la red de fibrillas de colágena resistentes a la tensión y la gran cantidad de aglomeraciones de proteoglucanos muy hidratados. Estos últimos, muy débiles contra fuerzas de cizallamiento, capacitan bien al cartílago para soportar peso, sobre todo en los puntos de movimiento como las articulaciones sinoviales. Debido a que mantiene esta propiedad incluso mientras crece, el cartílago es un tejido fundamental para el desarrollo del esqueleto fetal y para la mayoría de los huesos en crecimiento.

Según las características de su matriz, se distinguen tres tipos de cartílago que difieren en cuanto a su aspecto y sus propiedades mecánicas:

- **Cartílago hialino**, que se caracteriza por una matriz que contiene fibras de colágeno tipo II, GAG, proteoglucanos y glucoproteínas multiadhesivas
- **Cartílago elástico**, que se caracteriza por fibras elásticas y laminillas elásticas además de material de matriz de cartílago hialino.
- **Cartílago fibroso (fibrocartílago)**, que se caracteriza por abundantes fibras de colágeno tipo I, además de material de matriz del cartílago hialino. La tabla 7-1 enumera las ubicaciones, funciones y características de cada tipo de tejido cartilaginoso.



CARTÍLAGO HIALINO

El cartílago hialino se distingue por su matriz amorfa homogénea

La matriz de cartílago hialino tiene aspecto vítreo en el estado vivo, de ahí el nombre *hialino* [gr. *hyalos,* vidrio]. En toda la extensión de la **matriz cartilaginosa** hay espacios llamados **lagunas.** Dentro de estas lagunas se encuentran los **condrocitos.** El cartílago hialino no es una sustancia simple, inerte y homogénea sino un tejido vivo complejo. Provee una superficie de baja fricción, participa en la lubricación de las articu-

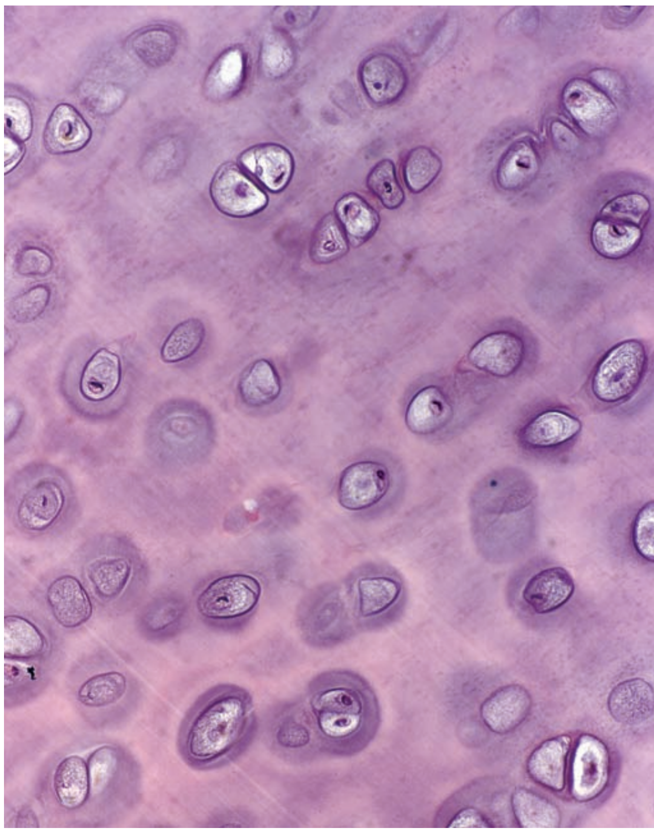


FIGURA 7-1 ▲ Estructura general del cartílago hialino. Esta fotomicrografía de un preparado de rutina teñido con H&E de cartílago hialino muestra sus características generales. Se debe observar la gran cantidad de matriz extracelular que separa una población escasa de condrocitos. 450 X.

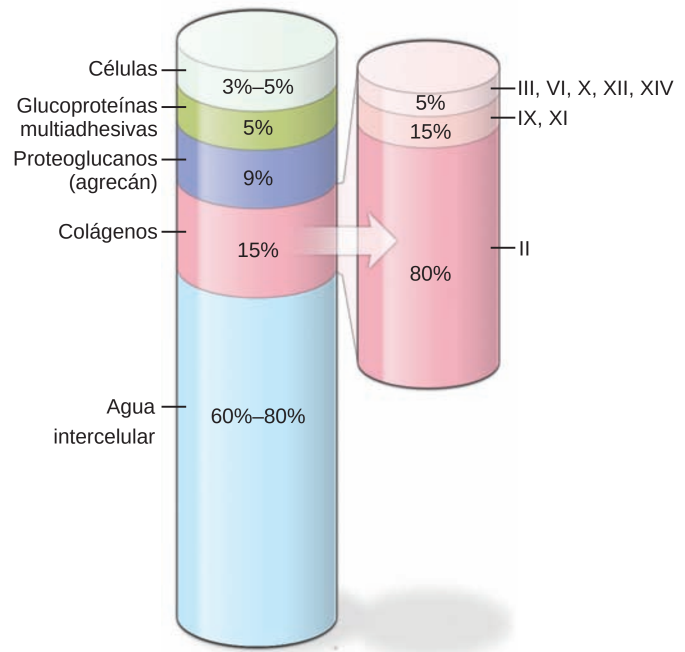


FIGURA 7-2 ▲ Composición molecular del cartílago hialino. Este cartílago contiene de 60 % a 80 % del peso húmedo del agua intercelular que está unida a las aglomeraciones de proteoglucanos. Alrededor del 15 % del peso total se atribuye a las moléculas de colágeno, de las cuales las más abundantes son las de colágeno tipo II. Los condrocitos ocupan sólo del 3 % al 5 % de la masa cartilaginosa total.

laciones sinoviales y distribuye las fuerzas aplicadas al hueso subyacente. Si bien su capacidad de reparación es limitada, en circunstancias normales, no exhibe indicios de desgaste abrasivo durante toda la vida. Una excepción es el cartílago articular, el cual, en muchas personas, se degrada con la edad (cuadro 7-1). Las macromoléculas de la matriz del cartílago hialino consisten en colágeno (con predominio de fibrillas de colágeno tipo II y otras moléculas de colágeno específicas del cartílago), aglomeraciones de proteoglucanos que contienen GAG y glucoproteínas multiadhesivas (proteínas no colágenas). La figura 7-2 ilustra la distribución relativa de los diversos componentes queconstituyen la matriz cartilaginosa.

La matriz del cartílago hialino es producida por los condrocitos y contiene tres clases principales de moléculas.

En la matriz del cartílago hialino se distinguen tres clases de moléculas.

- **Moléculas de colágeno.** El colágeno es la proteína principal de la matriz. Cuatro tipos de colágeno participan en

CUADRO 7-1 Correlación clínica: osteoartritis

La **osteoartritis**, una artropatía degenerativa, es uno de los tipos más comunes de enfermedades articulares. La patogénesis de la osteoartritis es desconocida, pero se relaciona con el envejecimiento y la lesión del cartílago articular. La mayoría de las personas muestra algún indicio de esta enfermedad a la edad de 65 años. La enfermedad se caracteriza por dolor articular crónico con diversos grados de deformidad de las articulaciones y destrucción del cartílago articular. La osteoartritis afecta con frecuencia las articulaciones que soportan peso: coxofemorales (cadera), femorotibiales (rodilla), intervertebrales lumbares inferiores y articulaciones de las manos y de los pies. Hay una disminución en la cantidad de proteoglucanos, que causa una reducción del contenido de agua intercelular en la matriz cartilaginosa. Los condrocitos también desempeñan un papel importante en la patogénesis de la osteoartritis. Dado que generan interleucina 1 (IL-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α), la producción de metaloproteinasas se estimula, mientras que la síntesis de colágeno tipo II y proteoglucanos por los condrocitos se inhibe. En las etapas tempranas de la enfermedad, la capa superficial del cartílago articular se destruye. Por último, la destrucción del cartílago se extiende hasta el hueso, en donde el tejido óseo subcondral expuesto se convierte en la nueva superficie articular. Estos cambios traen como consecuencia una reducción progresiva de la movilidad y un aumento del dolor con los movimientos articulares. La osteoartritis no tiene cura y el tratamiento se enfoca en el alivio del dolor y la rigidez para permitir un mayor rango de movimiento articular. La enfermedad se puede estabilizar con la edad, pero con más frecuencia, progresa con lentitud y causa una eventual incapacidad a largo plazo.

la formación de una red tridimensional de fibrillas matriciales cortas y bastante delgadas (20 nm de diámetro). La mayor parte de las fibrillas está constituida por **colágeno tipo II** (v. fig. 7-2); el **colágeno tipo IX** facilita la interacción de las fibrillas con las moléculas de proteoglucanos de la matriz; el **colágeno tipo XI** regula el tamaño de las fibrillas y el **colágeno tipo X** organiza las fibrillas en una red hexagonal tridimensional que es decisiva para su función mecánica eficaz. Además, en la matriz también hay c**olágeno tipo VI**, con predominio en la periferia de los condrocitos en donde contribuye a la adhesión de estas células al armazón matricial. Dado que los tipos II, VI, IX, X y XI se encuentran en cantidades importantes sólo en la matriz del cartílago, se ha convenido en llamarlos **moléculas de colágenos específicos del cartílago**. (En la tabla 6-2 se describen los diferentes tipos de colágeno).

- **Proteoglucanos.** La sustancia fundamental del cartílago hialino contiene tres tipos de glucosaminoglucanos: **hialuronato, condroitín sulfato** y **queratán sulfato**. Como en la matriz del tejido conjuntivo laxo, el condroitín sulfato y el queratán sulfato de la matriz de cartílago se unen a una proteína central para formar un **monómero de proteoglucanos**. El monómero de proteoglucanos más importante en el cartílago hialino es el **agrecán**. Tiene un peso molecular de 250 kDa. Cada molécula contiene alrededor de 100 cadenas de condroitín sulfato y hasta 60 moléculas de queratán sulfato. Debido a la presencia de grupos sulfato, las moléculas de **agrecán** poseen una carga negativa grande con afinidad por las moléculas de agua. Cada molécula lineal de hialuronato se asocia con una gran cantidad de moléculas de **agrecán** (más de 300), que están unidas al hialuronato por medio de proteínas de enlace en el extremo N terminal de la molécula para formar grandes **aglomeraciones de proteoglucanos**. Estas aglomeraciones con mucha carga están unidas a las fibrillas de colágeno de la matriz por interacciones electrostáticas y glucoproteínas multiadhesivas (fig. 7-3). El atrapamiento de estas aglomeraciones dentro de la matriz intrincada de fibrillas de colágeno es la causa de las propiedades biomecánicas singulares del cartílago hialino. La matriz cartilaginosa también contiene otros proteoglucanos (p. ej., decorina, biglicán y fibromodulina). Estos proteoglucanos no forman agregados pero se unen a otras moléculas y contribuyen a estabilizar la matriz.

Glucoproteínas multiadhesivas, también denominadas *glucoproteínas no colágenas y glucoproteínas no ligadas a proteoglucanos*, influyen sobre las interacciones entre los condrocitos y las moléculas de la matriz. Las glucoproteínas tienen valor clínico como marcadores del recambio y de la degeneración del cartílago. Ejemplos de estas proteínas son la **ancorina CII**

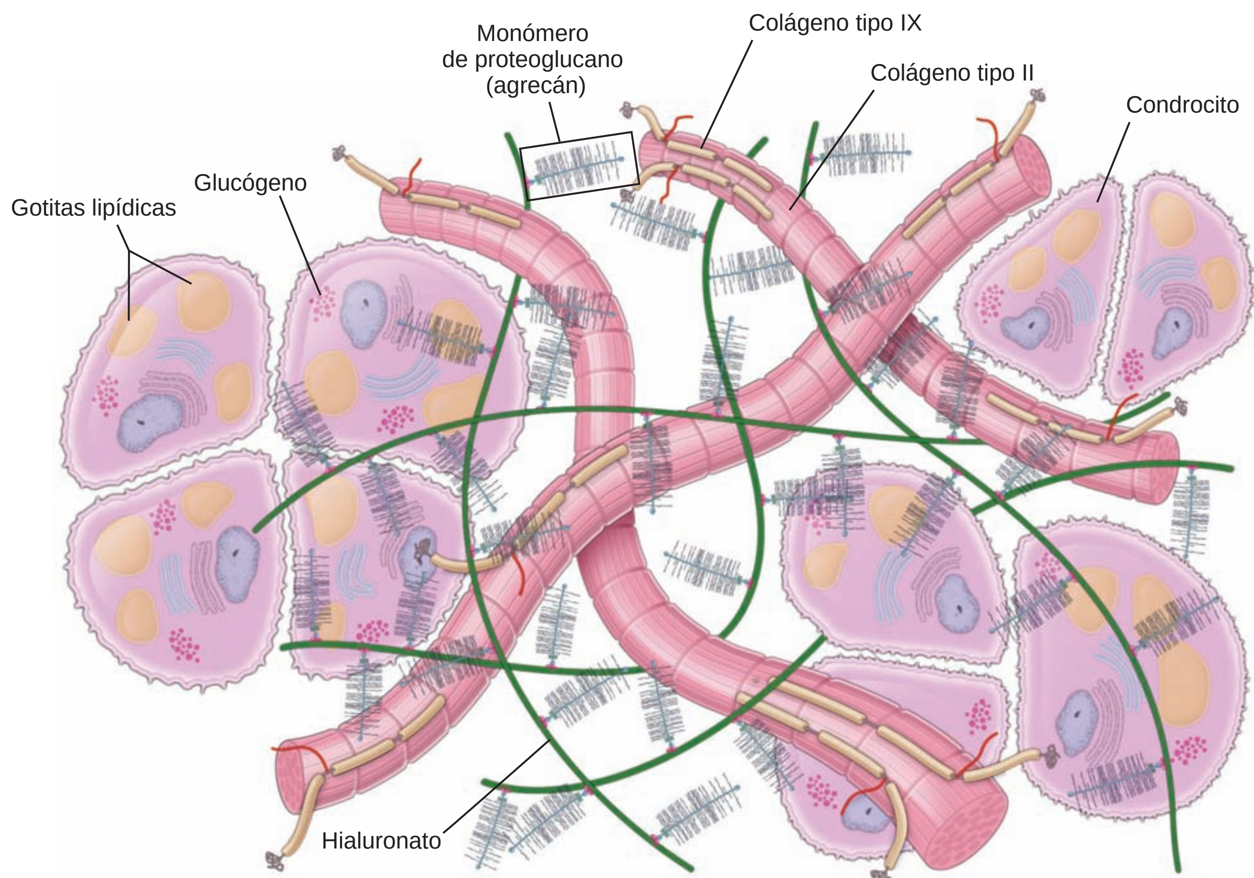


FIGURA 7-3 ▲ Estructura molecular de la matriz del cartílago hialino. Este diagrama esquemático muestra la relación de las aglomeraciones de proteoglucanos con las fibrillas de colágeno tipo II y los condrocitos en la matriz del cartílago hialino. Una molécula de hialuronato que forma una aglomeración lineal con muchos monómeros de proteoglucano está entrelazada con una red de fibrillas de colágeno. El monómero de proteoglucano (como el agrecán) consiste en unos 180 glucosaminoglucanos unidos a una proteína central. El extremo de la proteína central contiene una región fijadora de hialuronato que se une al hialuronato por una proteína de enlace. Los grupos isógenos de condrocitos están dispersos en la matriz extracelular.

(anexina V del cartílago), una pequeña molécula 34 kDa que funciona como un receptor de colágeno en los condrocitos, la **tenascina** y la **fibronectina** (v. tabla 6-5, pág. 184), que también contribuyen a fijar los condrocitos a la matriz.

La matriz de cartílago hialino está muy hidratada para permitir la elasticidad y la difusión de metabolitos pequeños.

Como otras matrices del tejido conjuntivo, la matriz cartilaginosa está muy hidratada. Del 60 % al 80 % del peso neto del cartílago hialino corresponde a agua intercelular (v. fig. 7-2). Gran parte de esta agua está fuertemente unida a las **aglomeraciones de agrecano-hialuronato**, lo cual produce una alta presión osmótica. Estas extensas regiones hidromecánicas de la matriz son responsables de impartir elasticidad al cartílago. La red de fibrillas de colágeno de tipo II no sólo es responsable de la forma del cartílago hialino y de su resistencia a la tensión, sino que también provee un armazón para resistir la presión osmótica de las moléculas de agrecán. Cierta cantidad de agua se une de manera bastante laxa como para permitir la difusión de pequeños metabolitos hacia los condrocitos y desde ellos.

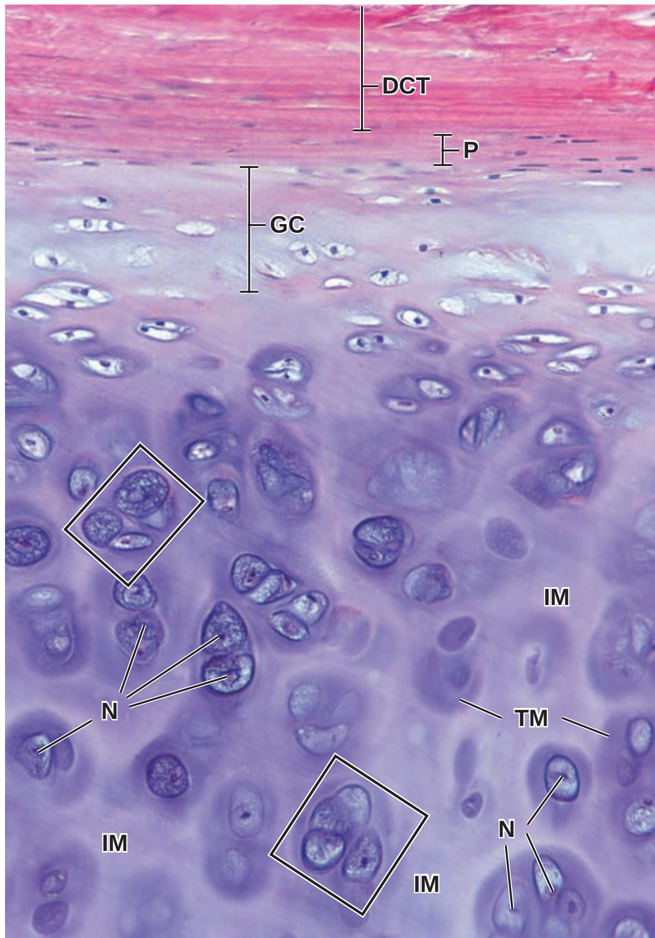


FIGURA 7-4 ▲ Fotomicrografía de una muestra de cartílago hialino típico teñida con H&E. La parte superior de la micrografía muestra el tejido conjuntivo denso *(DCT)* externo al pericondrio *(P)*, del que derivan las células cartilaginosas nuevas. Una capa ligeramente basófila de cartílago proliferante (*GC*) bajo el pericondrio contiene condroblastos y condrocitos inmaduros que exhiben poco más que el núcleo que reside en una laguna de aspecto vacío. Esta capa corresponde al depósito de cartílago nuevo (crecimiento por aposición) sobre la superficie del cartílago hialino preexistente. Los condrocitos maduros con núcleos bien visibles *(N)* están en las lagunas y se hallan bien conservados en esta muestra. Producen la matriz cartilaginosa que exhibe la cápsula o matriz territorial *(TM)* más teñida en la periferia de las lagunas. La matriz interterritorial *(IM)* está más alejada de las inmediaciones de los condrocitos y se tiñe con menos intensidad. El crecimiento desde el interior del cartílago (crecimiento intersticial) está reflejado por los pares y los cúmulos de condrocitos que forman los grupos isógenos *(rectángulos)*. 480 X.

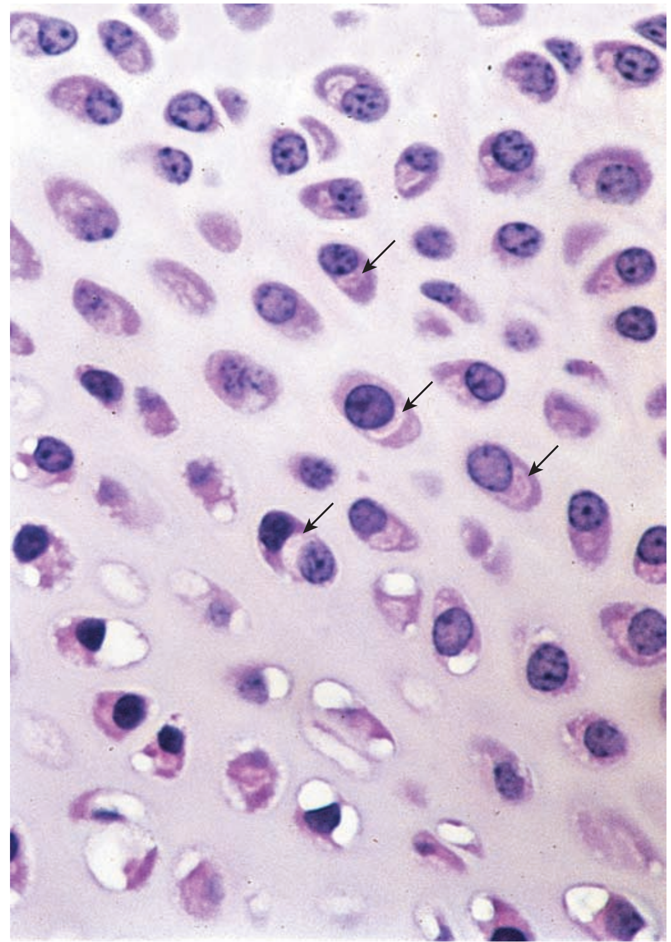


FIGURA 7-5 ▲ Fotomicrografía de cartílago joven en crecimiento. Esta muestra se fijó en glutaraldehído, se incluyó incrustado en plástico y se tiñó con H&E. Los condrocitos, en especial los de la parte superior de la fotomicrografía, están bien conservados. El citoplasma se ha teñido con intensidad y presenta una basofilia bien definida y relativamente homogénea. Las regiones claras *(flechas)* corresponden a los sitios del aparato de Golgi. 520 X.

En el cartílago articular se producen cambios transitorios y regionales del contenido acuoso durante el movimiento y cuando la articulación se somete a compresión. El alto grado de hidratación y el movimiento de agua son factores que le permiten a la matriz cartilaginosa responder a cargas variables y contribuye a la capacidad del cartílago para soportar peso. A lo largo de la vida, el cartílago sufre un remodelado interno continuo a medida que las células reemplazan las moléculas de la matriz perdidas por degradación. El recambio normal de la matriz depende de la capacidad de los condrocitos de detectar cambios en la composición matricial. Los condrocitos responden entonces con la síntesis de los tipos adecuados de nuevas moléculas. Además, la matriz actúa como un transductor de señal para los condrocitos incluidos en ella. Por lo tanto, las compresiones aplicadas al cartílago, como ocurre en las articulaciones sinoviales, crean señales mecánicas, eléctricas y químicas que contribuyen a dirigir la actividad sintética de los condrocitos. No obstante, a medida que el organismo envejece,

la composición de la matriz cambia y los condrocitos pierden su capacidad de responder a estos estímulos.

Los condrocitos son células especializadas que producen y mantienen la matriz extracelular.

En el cartílago hialino, los condrocitos se distribuyen solos o en cúmulos llamados **grupos isógenos** (fig. 7-4). Cuando los condrocitos están presentes en los grupo sisógenos, significa que son células que acaban de dividirse. Conforme sintetizan la matriz que los rodea, los condrocitos recién divididos se dispersan. También secretan metaloproteinasas, enzimas que degradan la matriz cartilaginosa para permitir que las células se expandan y se reubiquen dentro del grupo isógeno en crecimiento.

El aspecto del citoplasma de los condrocitos varía según la actividad de la célula. Los condrocitos que están activos en la producción de la matriz exhiben regiones de basofilia citoplasmática, que indican síntesis proteica, así como también regiones claras, que corresponden al aparato de Golgi grande (fig. 7-5). Los condrocitos no sólo secretan el colágeno de la matriz, sino también todos sus glucosaminoglucanos y proteoglucanos. En las células más antiguas y menos activas, el aparato de Golgi es más pequeño; las regiones citoplasmáticas claras, cuando se ven, suelen indicar los sitios de los que se han extraído inclusiones lipídicas o depósitos de glucógeno. En estos especímenes, los condrocitos también están bastante distorsionados por la retracción que ocurre después de la pérdida del glucógeno y de los lípidos durante la preparación del tejido. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET), el condrocito activo exhibe muchas cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER), un aparato de Golgi prominente, gránulos de secreción, vesículas, filamentos intermedios, microtúbulos y microfilamentos de actina (fig. 7-6).

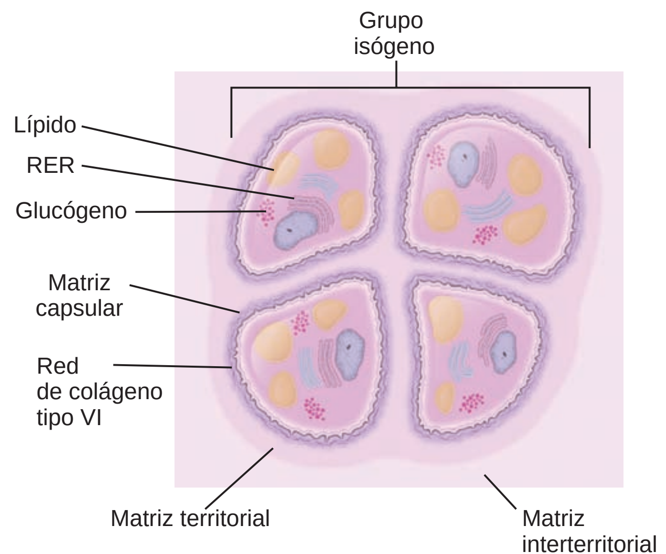


FIGURA 7-7 ▲ Diagrama de las matrices del cartílago. Se deben observar las regiones de las matrices capsular, territorial e interterritorial. Las características de cada una de ellas se describen en el texto.

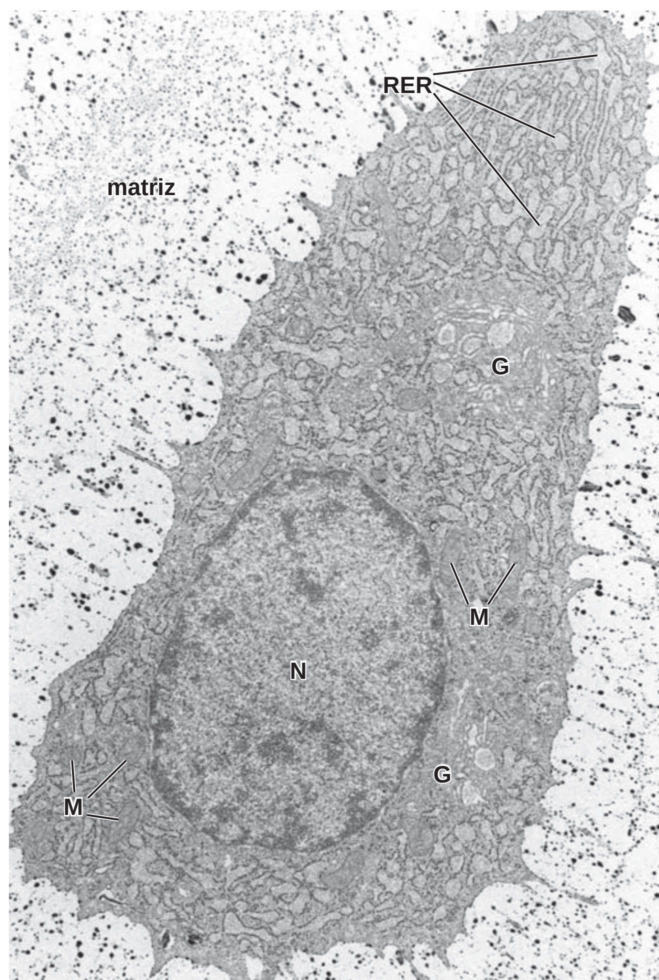


FIGURA 7-6 ▲ Fotomicrografía electrónica de un condrocito joven activo y de la matriz que lo rodea. El núcleo *(N)* del condrocito es excéntrico, como los de la figura 7-5 y el citoplasma contiene abundantes cisternas del RER algo dilatadas, un aparato de Golgi *(G)* y mitocondrias *(M)*. La gran cantidad de RER y el aparato de Golgi extenso indican que la célula está dedicada a la síntesis activa de matriz cartilaginosa. Las numerosas partículas oscuras en la matriz contienen proteoglucanos. Las partículas contiguas a la célula son especialmente grandes y están ubicadas en la región de la matriz que se identifica como cápsula o matriz territorial. 15 000 X (gentileza del Dr. H. Clarke Anderson).

Los componentes de la matriz del cartílago hialino no están distribuidos de manera uniforme.

Dado que los proteoglucanos del cartílago hialino contienen una concentración elevada de grupos sulfato, la sustancia fundamental se tiñe con colorantes básicos y con hematoxilina (lámina 7, pág. 225). Por lo tanto, la basofilia y la metacromasia que se ven en los cortes de cartílago teñidos proveen información sobre la distribución y la concentración relativa de proteoglucanos sulfatados. No obstante, la matriz no tiñe de manera homogénea. En cambio, se describen tres regiones de acuerdo con sus propiedades tintoriales (fig. 7-7).

- La **matriz capsular (pericelular)** es un anillo de matriz teñida con más intensidad que se localiza justo alrededor del condrocito (v. fig. 7-4). Contiene la concentración más elevada de proteoglucanos sulfatados, hialuronato, biglicán y varias glucoproteínas multiadhesivas (p. ej., fibronectina, decorina y laminina). La matriz capsular contiene, casi con exclusividad, fibrillas de colágeno tipo VI que forman una red compacta alrededor de cada condrocito. El colágeno tipo VI se une a receptores de integrina

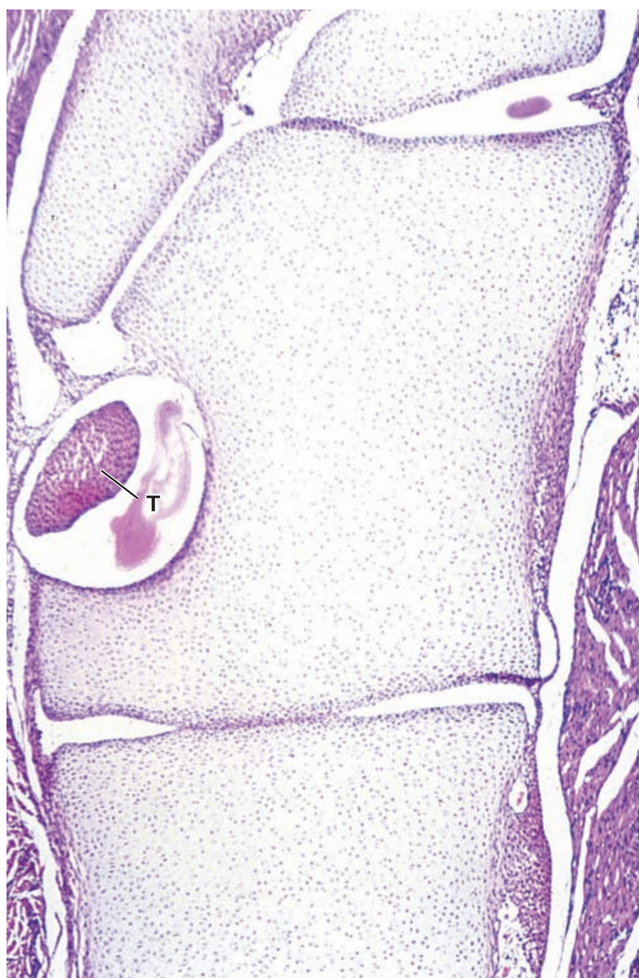


FIGURA 7-8 ▲ Fotomicrografía de varios de los cartílagos que forman el esqueleto primitivo del pie. El cartílago hialino de los huesos del tarso en desarrollo se reemplazará por tejido óseo a medida que avance la osificación endocondral. En esta etapa inicial del desarrollo, se están formando las articulaciones sinoviales entre los huesos del tarso en desarrollo. Cabe observar que las superficies no articulares de los moldes de cartílago hialino de los huesos del tarso están cubiertas de pericondrio, que también contribuye al desarrollo de las cápsulas articulares. Además, a la *izquierda* de la fotomicrografía en la escotadura del cartílago puede observarse un tendón en desarrollo *(T)*. 85 X.

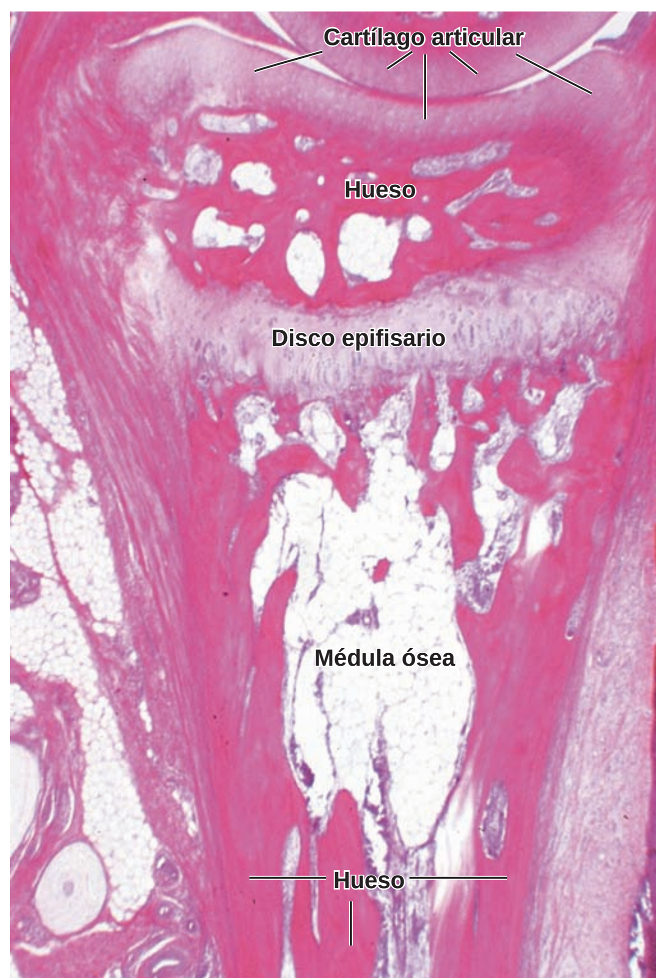


FIGURA 7-9 ▲ Fotomicrografía del extremo proximal de un hueso largo en crecimiento. Un disco de cartílago hialino, el disco epifisario, separa la epífisis, de ubicación más proximal, de la diáfisis distal con respecto al disco y de forma conoide. El cartílago articular en la superficie de la epífisis contribuye a la articulación sinovial y también se compone de tejido cartilaginoso hialino. El cartílago del disco epifisario desaparece cuando el crecimiento en longitud del hueso se completa, pero el cartílago articular permanece durante toda la vida. Los espacios que hay entre el hueso están ocupados por médula ósea. 85 X.

en la superficie celular y fija los condrocitos a la matriz. En la matriz capsular, también hay una concentración elevada de colágeno tipo IX.

- La **matriz territorial** es una región que está más retirada de la proximidad inmediata de los condrocitos. Rodea el grupo isógeno y contiene una red de distribución aleatoria de fibrillas de colágeno tipo II con pequeñas cantidades de colágeno tipo IX. Además, tiene una baja concentración de proteoglucanos sulfatados y se tiñe con menos intensidad que la matriz capsular.
- La **matriz interterritorial** es una región que rodea la matriz territorial y ocupa el espacio que hay entre los grupos de condrocitos.

Además de estas diferencias regionales en la concentración de los proteoglucanos sulfatados y la distribución de las fibrillas de colágeno, la disminución del contenido de proteoglucanos que se produce con el envejecimiento del cartílago también se refleja en diferencias de tinción.

El cartílago hialino provee un molde para el esqueleto en desarrollo del feto.

En las etapas iniciales del desarrollo fetal, el cartílago hialino es el precursor del tejido óseo que se origina por el proceso de **osificación endocondral** (fig. 7-8). Al principio, la mayoría de lo que serán los huesos largos no son más que moldes de cartílago que se asemejan a la forma del hueso maduro (lámina 8, pág. 227). Durante el proceso de desarrollo, cuando gran parte del cartílago es reemplazada por hueso, un resto de tejido cartilaginoso en el límite proximal y distal del hueso sirve como sitio de crecimiento llamado **placa epifisaria de crecimiento (disco epifisario)**. Este cartílago permanece funcional siempre y cuando el hueso crezca en longitud (fig. 7-9). En el adulto, el único cartílago que queda del esqueleto embrionario se encuentra en las articulaciones (cartílago articular) y en la caja torácica (cartílagos costales). También hay cartílago hialino en el adulto en las estructuras de sostén de la tráquea, los bronquios, la laringe y la nariz.

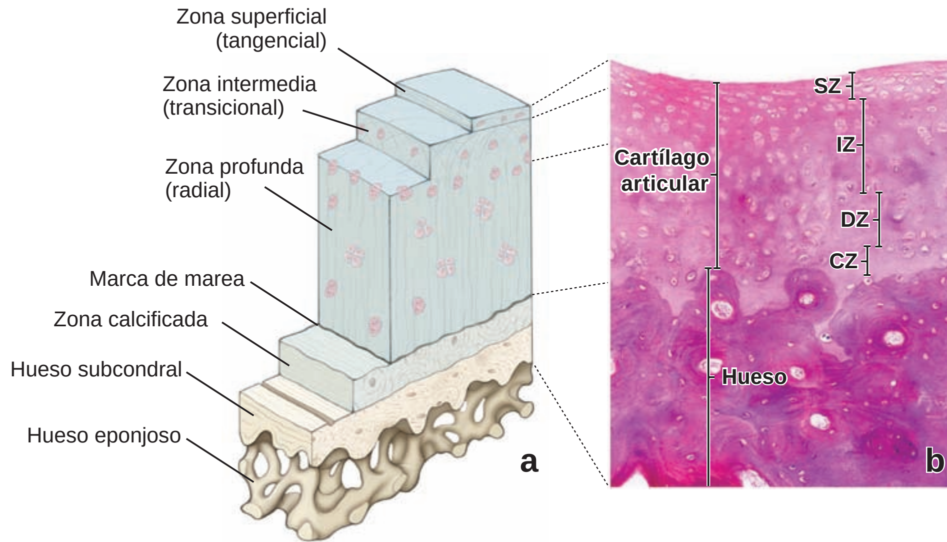


FIGURA 7-10 ▲ Diagrama y fotomicrografía del cartílago articular. a. Este diagrama muestra la organización de la red de colágeno y condrocitos en las diversas zonas del cartílago articular. **b.** Fotomicrografía del cartílago articular normal de un adulto. La zona superficial *(SZ)* exhibe condrocitos alargados y aplanados. La zona intermedia *(IZ)* contiene condrocitos redondeados. La zona profunda *(DZ)* contiene condrocitos dispuestos en columnas cortas. La zona calcificada *(CZ)*, que limita con el hueso, exhibe una matriz calcificada y carece de condrocitos. Además, esta zona es de tinción más pálida que la matriz de las zonas más superficiales. La marca de marea está indicada por la *línea de puntos*. 160 X.

Un tejido conjuntivo adherido con firmeza, el pericondrio, rodea el cartílago hialino.

El **pericondrio** es un tejido conjuntivo denso irregular compuesto por células que no pueden distinguirse de los fibroblastos. En muchos aspectos, el pericondrio se asemeja a la cápsula que rodea las glándulas y muchos otros órganos. Además, funciona como una fuente de células cartilaginosas nuevas. Durante el crecimiento activo, el pericondrio aparece dividido en una capa interna celular, que da origen a células cartilaginosas nuevas y una capa externa fibrosa. Esta división no siempre es obvia, en especial cuando el pericondrio que no está produciendo activamente nuevo cartílago o cuando el tejido es de crecimiento muy lento. En la figura 7-4 se ilustran los cambios que ocurren durante la diferenciación de condrocitos nuevos en el cartílago en crecimiento.

El cartílago hialino de las superficies articulares no posee pericondrio.

El **cartílago hialino** que cubre las superficies articulares de las articulaciones móviles (diartrosis) se denomina **cartílago articular.** En general, la estructura del cartílago articular es similar a la del cartílago hialino. No obstante, la superficie libre o articular carece de pericondrio. Además, en la superficie opuesta, el tejido cartilaginoso está en contacto con el hueso y tampoco tiene pericondrio. El cartílago articular es un remanente del molde original de cartílago hialino del hueso en desarrollo y persiste durante toda la vida adulta.

En los adultos, el cartílago articular mide de 2 mm a 5 mm de espesor y se divide en cuatro zonas (fig. 7-10).

- La **zona superficial (tangencial)** es una región resistente a la compresión cercana a la superficie articular. Contiene abundantes condrocitos alargados y aplanados que están rodeados por una condensación de fibrillas de colágeno tipo II que se organizan en fascículos paralelos a la superficie libre.
- La **zona intermedia (transicional)** está debajo de la zona superficial y contiene condrocitos redondos distribuidos al azar dentro de la matriz. Las fibrillas de colágeno están menos organizadas y se disponen en orientación ligeramente oblicua con respecto a la superficie.
- La **zona profunda (radial)** se caracteriza por sus condrocitos redondeados pequeños que se disponen en columnas cortas perpendiculares a la superficie libre del cartílago. Las fibrillas de colágeno están dispuestas entre las columnas paralelas al eje longitudinal del hueso.
- La **zona calcificada** se caracteriza por una matriz calcificada con la presencia de condrocitos pequeños. Esta zona está separada de la zona profunda (radial) por una línea re-

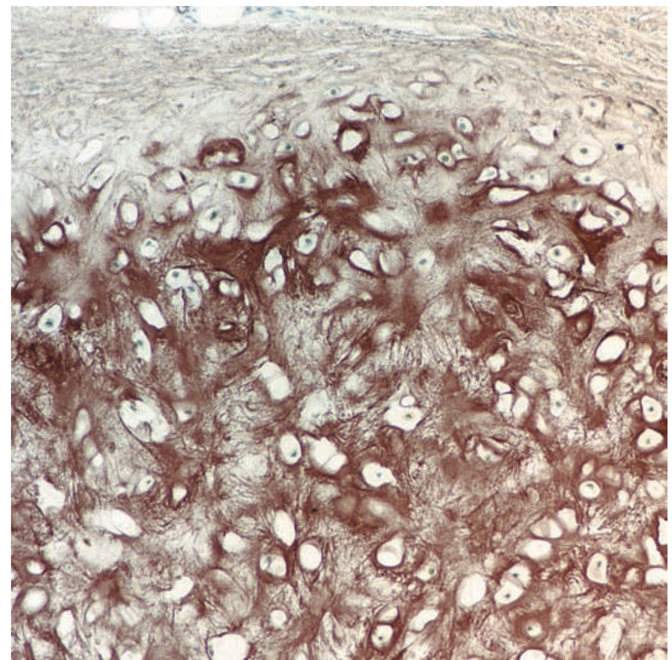


FIGURA 7-11 ▲ Fotomicrografía del cartílago elástico de la epiglotis. Esta muestra se tiñó con orceína que permite ver las fibras elásticas, teñidas de color pardo, dentro de la matriz cartilaginosa. Las fibras elásticas son de tamaños diversos y constituyen una parte importante del cartílago. Los núcleos de los condrocitos son visibles en muchas de las lagunas. El pericondrio es visible en la parte superior de la fotomicrografía. 180 X.

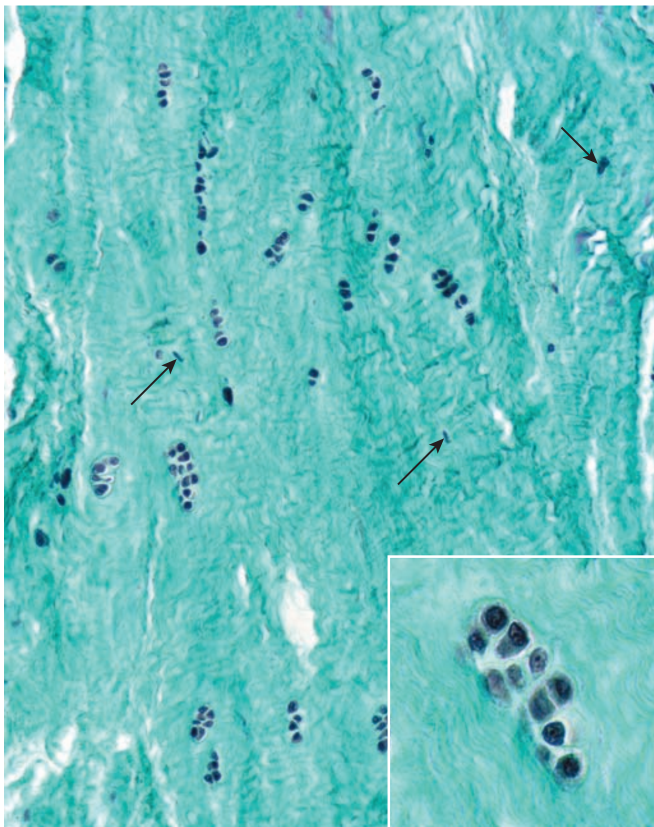
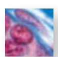


FIGURA 7-12 ▲ Fotomicrografía del fibrocartílago de un disco intervertebral. Las fibras de colágeno aparecen de color *verde* en esta preparación teñida con la técnica tricrómica de Gomori. El tejido presenta un aspecto fibroso y contiene una cantidad bastante escasa de fibroblastos con núcleos alargados (*flechas*) y más abundancia de condrocitos con núcleos redondeados oscuros. Los condrocitos están agrupados en el espacio muy cerca unos de otros y se organizan en hileras ya sea entre las fibras colágenas o en grupos isógenos. **Recuadro.** Grupo isógeno visto con más aumento. Los condrocitos están contenidos dentro de lagunas. Es normal que haya poca matriz cartilaginosa alrededor de los condrocitos. 700 X.

gular, ondulada y muy calcificada, que recibe el nombre de **marca de marea**. Por arriba de esta línea, la proliferación de los condrocitos dentro de las lagunas del cartílago provee las células nuevas para el crecimiento intersticial. En la renovación del cartílago articular, los condrocitos migran desde esta región hacia la superficie de la articulación.

El proceso de renovación del cartílago articular maduro es muy lento. Este lento crecimiento es un reflejo de la red de colágeno tipo II muy estable y de la vida media prolongada de sus moléculas de proteoglucanos. Además, en el cartílago articular sano, la actividad de las metaloproteinasas (MMP-1 y MMP-13) es baja.

 CARTÍLAGO ELÁSTICO

El cartílago elástico se distingue por la presencia de elastina en la matriz cartilaginosa.

Además de contener los componentes normales de la matriz del cartílago hialino, la **matriz del cartílago elástico** también contiene una densa red de fibras elásticas ramificadas y anastomosadas y láminas interconectadas de material elástico (fig. 7-11 y lámina 9, pág. 229). Estas fibras y láminas se detectan mejor en los cortes histológicos de parafina mediante el uso de técnicas de coloración especiales, como la de resorcina-fucsina y la de orceína. El material elástico imparte propiedades elásticas al cartílago, además de la distensibilidad y maleabilidad que son características del cartílago hialino.

El cartílago elástico se encuentra en el pabellón auricular, en las paredes del conducto auditivo externo, en la tuba de Eustaquio y en la epiglotis de la laringe. El cartílago de todos estos sitios está rodeado por un pericondrio similar al que se encuentra alrededor de la mayoría de los cartílagos hialinos. A diferencia de lo que ocurre con la matriz del cartílago hialino, que se calcifica con la edad, la matriz del cartílago elástico no se calcifica durante el proceso de envejecimiento.

 CARTÍLAGO FIBROSO

El cartílago fibroso o fibrocartílago consiste en condrocitos y su material de matriz en combinación con tejido conjuntivo denso.

El **fibrocartílago** es una combinación de tejido conjuntivo denso modelado y cartílago hialino. Los condrocitos están dispersos entre las fibrillas de colágeno solos, en hileras y formando grupos isógenos (fig. 7-12 y lámina 10, pág. 231). Su aspecto es similar al de los condrocitos del cartílago hialino, pero hay mucho menos material de matriz asociado con ellos. No hay pericondrio alrededor del tejido como en los cartílagos hialino y elástico. En los cortes de fibrocartílago, es normal ver una población de células con núcleos redondeados y una pequeña cantidad de material de matriz amorfo circundante. Estos núcleos pertenecen a los condrocitos. Dentro de las regiones fibrosas se ven núcleos que están aplananados o alargados. Estos son núcleos de fibroblastos.

El cartílago fibroso es típico de los discos intervertebrales, la sínfisis del pubis, los discos articulares de las articulaciones esternoclavicular y temporomandibular, los meniscos de la articulación de la rodilla, el complejo fibrocartilaginoso triangular de la muñeca y ciertos sitios en donde los tendones se insertan en los huesos. La presencia del fibrocartílago en estos sitios es indicativa de que el tejido debe soportar fuerzas de compresión y distensión. El cartílago actúa como amortiguador. El grado en el que inciden las fuerzas mencionadas se refleja en la cantidad de material de matriz que ha producido el cartílago.

La matriz extracelular del cartílago fibroso se caracteriza por la presencia de fibrillas de colágeno tipo I y II.

Las células del cartílago fibroso sintetizan una gran variedad de moléculas de matriz extracelular no sólo durante su etapa de desarrollo sino también durante su etapa madura bien diferenciada.

Esto permite que el fibrocartílago responda a los cambios en el medio externo (como fuerzas mecánicas, modificaciones nutricionales y concentraciones variables de hormonas y factores de crecimiento). La **matriz extracelular del cartílago fibroso** contiene cantidades importantes de **colágeno tipo I** (característico de la matriz del tejido conjuntivo) y de **colágeno tipo II** (característico del cartílago hialino). Las proporciones relativas de estos colágenos pueden variar. Por ejemplo, los meniscos de la articulación de la rodilla contienen sólo una pequeña cantidad de colágeno tipo II, mientras que el

TABLA 7-1 Reseña de las características del tejido cartilaginoso

Características	Cartílago hialino	Cartílago elástico	Cartílago fibroso
Ubicación	Tejido esquelético fetal, discos epifisarios, superficie articular de las diartrosis, cartílagos costales, cartílagos de las cavidades nasales, laringe (cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides), anillos traqueales, placas cartilaginosas bronquiales	Pabellón auricular, conducto auditivo externo, trompa auditiva (de Eustaquio) y algunos cartílagos laríngeos (epiglotis, cartílagos corniculados y cuneiformes)	Discos intervertebrales, sínfisis del pubis, discos articulares (articulaciones esternoclavicular y temporomandibular), meniscos (rodilla), complejo fibrocartilaginoso triangular (articulación de la muñeca), inserciones tendinosas.
Función	Resistente a la compresión Provee amortiguación, superficie lisa y de baja fricción para las articulaciones Provee sostén estructural en el sistema respiratorio (laringe, tráquea, bronquios) Constituye el fundamento para el desarrollo del esqueleto fetal, la osificación endocondral y el crecimiento de los huesos largos Provee sostén flexible para tejidos blandos	Provee sostén flexible para tejidos blandos	Resiste la deformación por fuerzas extremas
Presencia de pericondrio	Si (excepto en el cartílago articular y en los discos epifisarios)	Si	No
Sufre calcificación	Si (p. ej., durante la osificación endocondral, durante el proceso de envejecimiento)	No	Si (p. ej., calcificación del callo fibrocartilaginoso durante la reparación ósea)
Principales tipos celulares presentes	Condroblastos y condrocitos	Condroblastos y condrocitos	Condrocitos y fibroblastos
Componentes típicos de la matriz extracelular	Fibrillas de colágeno tipo II y monómeros de agrecán (el proteoglucano más importante)	Fibrillas de colágenotipo II, fibras elásticas y monómeros de agrecán	Fibras de colágeno tipo I y II Monómeros de proteoglucano: agrecán (secretado por condrocitos) y versicán (secretado por fibroblastos)
Crecimiento	Intersticial y por aposición, muy limitado en adultos		
Reparación	Capacidad muy limitada, en general forma una cicatriz con generación de fibrocartílago		

disco intervertebral contiene cantidades iguales de fibrillas de colágeno de los tipos I y II. La proporción entre los colágenos tipo I y tipo II en el fibrocartílago varía con la edad. En las personas mayores, hay más colágeno tipo II debido a la actividad metabólica de los condrocitos, que producen fibrillas de colágeno tipo II de manera constante y las secretan hacia la matriz circundante. Además, la matriz extracelular del fibrocartílago contiene más cantidad de **versicán** (un monómero de proteoglucano secretado por fibroblastos) que de agrecán (producido por los condrocitos). El versicán también se puede unir al hialuronato para formar aglomeraciones de proteoglucanos muy hidratadas (v. tabla 6-4, pág. 188). La degeneración del disco intervertebral se asocia con la degradación proteolítica de las aglomeraciones de proteoglucanos presentes dentro de la matriz extracelular del fibrocartílago.



CONDROGÉNESIS Y CRECIMIENTO DEL CARTÍLAGO

La mayor parte de los cartílagos se origina a partir del mesénquima durante la condrogénesis.

La **condrogénesis**, el proceso de desarrollo del cartílago, comienza con la aglomeración de células mesenquimatosas condroprogenitoras para formar una masa densa de células redondeadas. En la cabeza, la mayor parte del cartílago se ori-

CUADRO 7-2 Correlación clínica: tumores malignos del cartílago; condrosarcomas

Los **condrosarcomas** son, en general, tumores malignos de crecimiento lento que se caracterizan por la secreción de matriz cartilaginosa. Alrededor del 3,6 % de los tumores óseos primarios que se diagnostican en Estados Unidos cada año son condrosarcomas. De los tumores de los huesos que producen matriz, los condrosarcomas son los segundos en frecuencia después de los osteosarcomas (tumores malignos formadores de tejido óseo). Ocurren con más frecuencia en los varones que en las mujeres y suelen afectar a personas de 45 años o más. Los condrosarcomas se originan con predominio en el esqueleto axial (y por lo general afectan las vértebras, los huesos de la pelvis, las costillas, las escápulas y el esternón) y en las metáfisis proximales de los huesos largos (sobre todo el fémur y el húmero). El síntoma más común que refieren los pacientes es un dolor profundo, a menudo de varios meses de duración y por lo general de carácter sordo. Dado que el tejido cartilaginoso está comprimido dentro del hueso, en la mayoría de los casos el crecimiento inicial de un tumor no se puede palpar. Las radiografías, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear son indispensables para el diagnóstico inicial y más tarde para la valoración de la extensión de los tumores intramedulares profundos.

Los condrosarcomas se clasifican por grados que se correlacionan en forma estrecha con el pronóstico del paciente. Desde el punto de vista microscópico, el grado 1 corresponde al tumor menos agresivo, mientras que el grado 3 corresponde al más agresivo de los tumores. En patología, la mayor parte (90 %) de los condrosarcomas se clasifican como convencionales (grados 1 y 2); rara vez producen metástasis y se componen de cartílago hialino que infiltra la cavidad medular y rodea las cordones óseas existentes (fig. C7-2.1). En una sola laguna suelen verse condroblastos múltiples que a menudo son binucleados y muestran pleomorfismo e hipercromasia nuclear. La matriz cartilaginosa también puede sufrir mineralización y una ulterior osificación endocondral. La diseminación metastásica a los pulmones y ganglios linfáticos se asocia con más frecuencia con las lesiones de grado 3.

En época reciente, se ha utilizado la detección inmunohistoquímica de los tipos de colágeno para determinar la etapa de diferenciación tisular, que de hecho se correlaciona con el pronóstico del paciente. La presencia de **colágenos tipo II** y **tipo X** y del proteoglucano **agrecán** en las biopsias, indica tumores maduros asociados con un buen pronóstico. Por otro lado, la presencia de **colágeno tipo I** indica cambios en la matriz extracelular hacia los tipos desdiferenciados (fibrosos) del tumor con un pronóstico peor. Además, en los condrosarcomas se expresa el **factor de transcripción SOX-9**, que es indispensable para la diferenciación de células mesenquimatosas en condroblastos durante el desarrollo fetal normal.

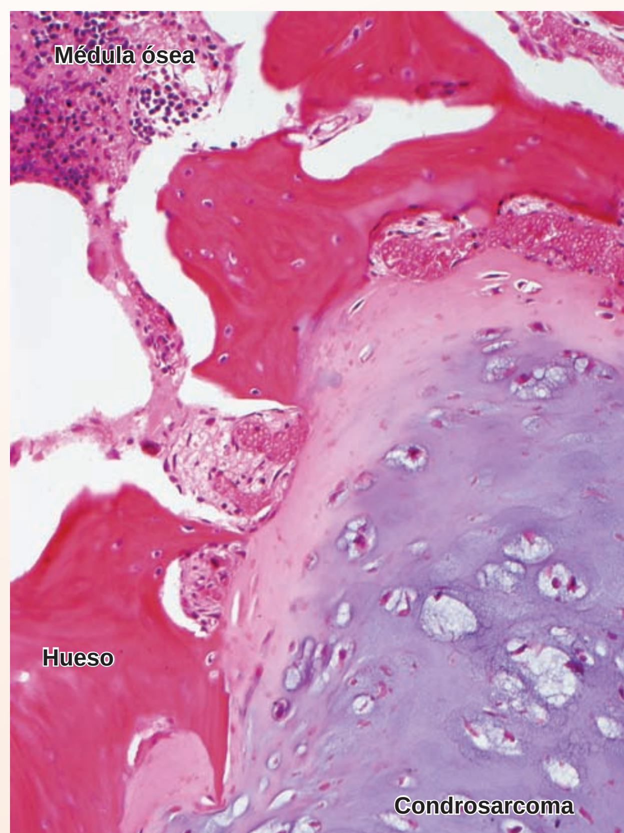


FIGURA C7-2.1 ▲ 1 Fotomicrografía de un condrosarcoma (grado 1) proveniente de la epífisis de un hueso largo, teñido con H&E. Esta fotomicrografía muestra una masa tisular de condrosarcoma que infiltra los espacios intertrabeculares de la médula ósea. Se debe observar la presencia de condrocitos neoplásicos en varias etapas de maduración. En el *ángulo superior izquierdo* de la imagen puede verse una pequeña región de la medula ósea activa. 240 X (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros).

El tratamiento de los condrosarcomas es principalmente quirúrgico: el tumor se extirpa con amplitud. La quimioterapia y la radioterapia desempeñan papeles limitados en el tratamiento. Los pacientes con tumores de bajo grado de malignidad extirpados en forma adecuada tienen un índice de supervivencia excelente.

gina en cúmulos de ectomesénquima derivado de células de la cresta neural. El sitio de formación del cartílago hialino se reconoce inicialmente por una aglomeración de células mesenquimatosas o ectomesenquimatosas conocida como **nódulo condrogénico**. La expresión del **factor de transcripción SOX-9** desencadena la diferenciación de estas células en **condroblastos**, los cuales secretan entonces matriz cartilaginosa (la expresión de SOX-9 coincide con la secreción de colágeno tipo II). Los condroblastos se van separando progresivamente conforme depositan matriz a su alrededor. Una vez que el material de matriz los ha rodeado por completo reciben el nombre de **condrocitos**. El tejido mesenquimatoso que hay justo alrededor del nódulo condrogénico da origen al pericondrio.

La condrogénesis está regulada por muchas moléculas, entre las cuales hay ligandos extracelulares, receptores nucleares, factores de transcripción, moléculas adhesivas y proteínas

de la matriz. Además, el crecimiento y el desarrollo del esqueleto de cartílago son afectados por las fuerzas biomecánicas. Estas fuerzas no sólo regulan la forma, la regeneración y el envejecimiento del cartílago, sino que también modifican las interacciones célula-matriz extracelular dentro de este tejido.

El cartílago es capaz de realizar dos tipos de crecimiento: por aposición e intersticial.

Con el inicio de la secreción de la matriz, el crecimiento del cartílago continúa por una combinación de dos procesos:

- **Crecimiento por aposición,** proceso en el cual se forma cartílago nuevo sobre la superficie de un cartílago preexistente.
- **Crecimiento intersticial,** proceso de formación de cartílago nuevo en el interior de un cartílago preexistente.

Las células cartilaginosas nuevas producidas durante el crecimiento por aposición derivan de la capa interna del pericondrio circundante. Las células se asemejan a los fibroblastos en cuanto a forma y función y producen el componente de colágeno del pericondrio (colágeno tipo I). Sin embargo, cuando el crecimiento del cartílago se inicia, las células sufren un proceso de diferenciación guiado por la expresión del factor de transcripción SOX-9. Las evaginaciones citoplasmáticas desaparecen, el núcleo se redondea y el citoplasma aumenta de tamaño y se torna más prominente. Estos cambios determinan la conversión de la célula en un condroblasto. Los condroblastos sintetizan la matriz cartilaginosa, incluida la secreción de colágeno tipo II. La nueva matriz aumenta la masa de cartílago, mientras que al mismo tiempo se producen nuevos fibroblastos para mantener la población celular del pericondrio.

Las células cartilaginosas nuevas producidas durante el crecimiento intersticial surgen de la división de los condrocitos dentro de sus lagunas (v. fig. 7-4). Esto sólo es posible porque los condrocitos retienen la capacidad de dividirse y la matriz cartilaginosa circundante es distensible, lo cual permite la actividad secretora adicional. Al principio, las células hijas de los condrocitos en división ocupan la misma laguna. A medida que se secreta una matriz nueva, se forma una división entre ambas células hijas; en este momento, cada célula ocupa su propia laguna. Conforme se secreta una cantidad mayor de matriz, las células se van separando cada vez más. En consecuencia, el crecimiento global del cartílago es el producto de la secreción intersticial del nuevo material de matriz por los condrocitos y de la aposición de matriz secretada por los condroblastos recién diferenciados (cuadro 7-2).



FIGURA 7-13 ▲ Fotomicrografía del anillo traqueal de un anciano, teñido con H&E. Las regiones más oscuras y basófilas en el lado *izquierdo* de la fotomicrografía corresponden a matriz cartilaginosa *(C)* normal. Las regiones más claras y eosinófilas corresponden al tejido óseo *(B)* que ha reemplazado a la matriz cartilaginosa original. En el *centro* de la fotomicrografía puede verse una gran cavidad medular que se ha formado dentro de la estructura cartilaginosa. 75 X.



REPARACIÓN DEL CARTÍLAGO HIALINO

El cartílago tiene una capacidad limitada para repararse

El cartílago puede tolerar bastante la acción de las fuerzas intensas y repetidas. Sin embargo, cuando se lesiona, el cartílago manifiesta una llamativa incapacidad para sanar, aún en las lesiones más leves. Esta falta de respuesta a la lesión se atribuye a la avascularidad del cartílago, la inmovilidad de los condrocitos y la capacidad limitada de los condrocitos maduros para proliferar. Es posible cierto grado de reparación, pero sólo si el defecto comprende el pericondrio. En estas lesiones, la reparación es el resultado de la actividad de las **células progenitoras pluripotenciales** ubicadas en el pericondrio. Incluso en este caso son pocas, o ninguna, las células cartilaginosas que se producen. La reparación comprende sobre todo la producción de tejido conjuntivo denso.

A nivel molecular, la reparación de cartílago es un equilibrio tentativo entre el depósito de **colágeno tipo I**, en la forma de tejido cicatrizal, y la restauración por la expresión de los **colágenos específicos del cartílago**. Sin embargo, en los adultos, es común que se formen vasos sanguíneos nuevos en el sitio de la herida en proceso de curación, lo cual estimula el desarrollo de tejido óseo en vez de una verdadera reparación del cartílago. La capacidad de autorreparación limitada del cartílago puede ocasionar problemas importantes en la cirugía

cardiotorácica, como la cirugía de revascularización coronaria, porque se deben cortar los cartílagos costales para acceder a la cavidad torácica. Una variedad de tratamientos puede mejorar la curación del cartílago articular, entre los que se incluyen los injertos pericondriales, los trasplantes celulares autólogos, la inserción de matrices artificiales y la administración de factores de crecimiento.

Cuando el cartílago hialino se calcifica, es reemplazado por tejido óseo.

El cartílago hialino es propenso a calcificarse, un proceso en el que cristales de fosfato de calcio se depositan en la matriz cartilaginosa. La matriz del cartílago hialino sufre normalmente calcificación en tres situaciones bien definidas:

- La porción del cartílago articular que está en contacto con el tejido óseo en los huesos en crecimiento y en el adulto, pero no la porción superficial, está calcificada.
- La calcificación siempre ocurre en el cartílago que está por ser reemplazado por tejido óseo (osificación endocondral) durante el período de crecimiento de una persona.
- El cartílago hialino en el adulto se calcifica con el tiempo como parte del proceso de envejecimiento.

En la mayoría de estas situaciones, dando el tiempo suficiente, el cartílago que se calcifica es reemplazado por hueso. Por ejemplo, en las personas mayores, partes de los cartílagos traqueales se reemplazan con frecuencia por tejido óseo (fig. 7-13). Los condrocitos normalmente obtienen todas sus sustancias nutritivas y eliminan los desechos por difusión de materiales a través de la matriz. Cuando la matriz se calcifica mucho, se impide la difusión y los condrocitos sufren tumefacción y mueren. La consecuencia final de este fenómeno es la degradación de la matriz calcificada y su reemplazo por tejido óseo.

Algunos investigadores creen que en el proceso de eliminación de cartílago interviene un tipo celular específico denominado **condroclasto.** Esta célula se describe parecida a un osteoclasto, tanto en morfología como en función lítica. Los primeros estudios sobre la estructura y función de los condroclastos se realizaron con mandíbulas en desarrollo, en las que la resorción del cartílago de Meckel no está seguida por el reemplazo óseo (osificación endocondral). También se han observado condroclastos en la superficie profunda del cartílago articular reabsorbido en varias enfermedades articulares. Por ejemplo, estas células multinucleadas se han identificado en erosiones del cartílago articular tanto calcificado como no calcificado en la **artritis reumatoidea**. Estudios inmunocitoquímicos recientes sobre condroclastos obtenidos de muestras patológicas de articulaciones, permitieron observar que los condroclastos expresan el **fenotipo de tipo osteoclasto**. Es probable que los condroclastos sean los osteoclastos maduros, que son capaces de reabsorber cartílago y que se encuentran dondequiera que se esté eliminando cartílago.

Puntos esenciales
Tejido cartilaginoso



GENERALIDADES DEL TEJIDO CARTILAGINOSO

- El **tejido cartilaginoso** es una forma sólida, firme y un tanto maleable de tejido conjuntivo compuesta por **condrocitos** y una **matriz extracelular** muy especializada (comprende el 95 % del volumen del cartílago).
- Los condrocitos se alojan dentro de **lagunas** rodeadas por la matriz extracelular.
- El cartílago es una **estructura avascular**; por esta razón, la composición de la matriz extracelular es decisiva para la difusión de sustancias entre los condrocitos y los vasos sanguíneos del tejido conjuntivo circundante.
- Hay tres tipos principales de cartílago: **cartílago hialino**, **cartílago elástico** y **cartílago fibroso** o **fibrocartílago**.

CARTILAGO HIALINO

- La matriz extracelular homogénea y amorfa de cartílago hialino es producida por los condrocitos y tiene un aspecto vítreo.
- La matriz del cartílago hialino contiene tres clases de moléculas: **moléculas de colágeno** (sobre todo colágeno tipo II y otros colágenos específicos del cartílago, es decir, los tipos VI, IX, X, XI); **aglomeraciones de proteoglucanos**, que contienen glucosaminoglucanos (GAG) y **glucoproteínas multiadhesivas**.
- La sustancia fundamental del cartílago hialino contiene tres tipos de GAG: **hialuronato**, **condroitín sulfato** y **queratán sulfato**. Los dos últimos se unen a una proteína central para formar un **monómero de proteoglucanos.** El agrecán es el monómero de proteoglucanos más abundante en el cartílago hialino.
- Las moléculas de **hialuronato** interactúan con una gran cantidad de moléculas de agrecán para formar grandes **aglomeraciones de proteoglucanos.** Sus cargas negativas se unen y contienen grandes cantidades de moléculas de agua.
- Los **condrocitos** se distribuyen solos o en cúmulos llamados **grupos isógenos**.
- La matriz extracelular que rodea los condrocitos individuales **(matriz capsular)** o el grupo isógeno **(matriz territorial)** varía en contenido de colágeno y propiedades tintoriales. La **matriz interterritorial** rodea la matriz territorial y ocupa el espacio que hay entre los grupos isógenos.
- Un tejido conjuntivo adherido con firmeza, el **pericondrio**, rodea el cartílago hialino. No se encuentra en las superficies libres, ni articulares, del cartílago articular en las articulaciones sinoviales.
- El cartílago hialino es el tejido clave en el desarrollo del esqueleto fetal (**osificación endocondral**) y en la mayoría de los huesos en crecimiento **(placa epifisaria de crecimiento)**.

CARTÍLAGO ELÁSTICO

- El **cartílago elástico** se distingue por la presencia de **elastina** en la matriz cartilaginosa.
- El cartílago elástico se encuentra en el pabellón auricular, en el oído medio y en la laringe. El pericondrio siempre lo rodea.

CARTÍLAGO FIBROSO

- El **cartílago fibroso** o **fibrocartílago** es una combinación de tejido conjuntivo denso modelado y cartílago hialino.
- El fibrocartílago se encuentra, en general, en los discos intervertebrales, en la sínfisis del pubis, en los sitios donde los tendones se insertan en los huesos y en las estructuras dentro de ciertas articulaciones (p. ej., meniscos de la articulación de la rodilla).
- La **matriz extracelular** del fibrocartílago contiene cantidades variables de **fibrillas de colágeno tipo I** y **tipo II**. Además, la sustancia fundamental contiene más cantidad de **versicán** que de agrecán.

CONDROGÉNESIS Y CRECIMIENTO DEL CARTÍLAGO

- La mayor parte de los cartílagos se origina a partir del mesénquima durante la **condrogénesis**. La expresión del **factor de transcripción SOX-9** desencadena la diferenciación de las células mesenquimatosas en células productoras de cartílagos que se denominan **condroblastos**.
- El cartílago es capaz de realizar dos tipos de crecimiento: **crecimiento por aposición** (forma nuevo cartílago sobre la superficie de un cartílago preexistente) y **crecimiento intersticial** (forma nuevo cartílago por medio de la división mitótica de condrocitos dentro de un cartílago preexistente).

REPARACIÓN DEL CARTÍLAGO HIALINO

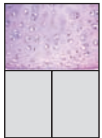
- Debido a su índole avascular, el cartílago posee una **capacidad de autorreparación limitada**. La reparación comprende sobre todo la producción de tejido conjuntivo denso.
- En el proceso de envejecimiento, el cartílago hialino es propenso a la **calcificación** y es reemplazado por tejido óseo.

LÁMINA 7 Cartílago hialino

El **cartílago hialino** es una forma avascular de tejido conjuntivo compuesto por células denominadas **condrocitos** y una matriz extracelular de aspecto homogéneo muy especializada. La matriz hialina contiene moléculas de **colágeno tipo II**, **aglomeraciones de proteoglucanos** y **glucoproteínas multiadhesivas**. Además de colágeno tipo II, que constituye la mayor parte de las fibrillas, la matriz hialina contiene suficientes cantidades de colágeno tipos VI, IX, X, y XI que se denominan **colágenos específicos del cartílago**. Todas las moléculas de colágeno interactúan entre sí en una disposición de tipo tridimensional. La matriz está muy hidratada; más del 60 % de su peso neto consiste en agua, que en su mayor parte se une a las aglomeraciones de proteoglucanos (monómeros de agrecán unidos a una molécula de hialuronato larga).

En el adulto, el cartílago hialino se encuentra como armazón estructural para la laringe, la tráquea y los bronquios; también se halla en los extremos articulares de las costillas y en las superficies de las articulaciones sinoviales. Además, el cartílago hialino constituye la mayor parte del esqueleto fetal y desempeña un papel importante en el crecimiento de la mayoría de los huesos. En casi todos los sitios del organismo, salvo en las superficies de la articulación sinovial, el cartílago hialino está rodeado por un tejido conjuntivo denso irregular que se denomina pericondrio.

En el cartílago hialino se comprueba tanto un **crecimiento por aposición**, que es la adición de cartílago nuevo a su superficie por los condroblastos y un **crecimiento intersticial**, que consiste en la división y diferenciación de condrocitos dentro de su matriz extracelular. Las células recién divididas producen una nueva matriz cartilaginosa y aumentan así el volumen del cartílago desde el interior. Por esta razón, el crecimiento total del cartílago es el producto de la secreción intersticial de nueva matriz por los condrocitos y de la secreción por aposición de matriz por los condroblastos recién diferenciados.



Cartílago hialino, tráquea, ser humano, H&E, 450 X.

Esta micrografía permite ver el cartílago hialino de la tráquea en una muestra preparada con técnica de rutina. El cartílago aparece como una extensión de material de matriz avascular en la que hay una población de células llamadas **condrocitos** *(Ch)*. Los condrocitos producen la matriz; el espacio que ocupa cada uno de ellos se llama **laguna** *(L)*. Alrededor del cartílago y en asociación estrecha con el mismo hay una cubierta de tejido conjuntivo, el **pericondrio** *(P)*. El pericondrio funciona como una fuente de condrocitos nuevos durante el **crecimiento por aposición** del cartílago. Con frecuencia, el pericondrio presenta dos capas bien definidas; una capa exterior más fibrosa y una capa interna más celular. La capa interna más celular que contiene condroblastos y células condroprogenitoras permite el crecimiento externo.

La **matriz cartilaginosa** contiene fibrillas de colágeno enmascaradas por la sustancia fundamental en la cual están incluidas; por lo tanto, las fibrillas no son visibles. Entre otros componentes, la matriz también contiene glucosaminoglucanos sulfatados que exhiben basofilia con la hematoxilina y con los colorantes básicos. Además, el material de matriz que rodea inmediatamente una laguna, presenta la tendencia a teñirse con más intensidad con los colorantes básicos. Esta región se conoce como **cápsula** *(Cap)*. No es raro que la matriz se tiña con más intensidad en regiones focalizadas *(asteriscos)* cuyo aspecto es muy parecido al de la matriz capsular. Esto es el resultado de que la cápsula ha quedado incluida en el espesor del corte, pero no así la laguna que rodea.

Con frecuencia, dos o más condrocitos se localizan muy cerca uno de otro, separados sólo por un delgado tabique de matriz. Estos cúmulos celulares se denominan grupos isógenos y sus integrantes se originan de una única célula precursora. La proliferación de condrocitos nuevos por este medio, con la consecuente adición de matriz, produce el **crecimiento intersticial** del cartílago.



Cartílago hialino, tráquea, ser humano, H&E, 160 X.

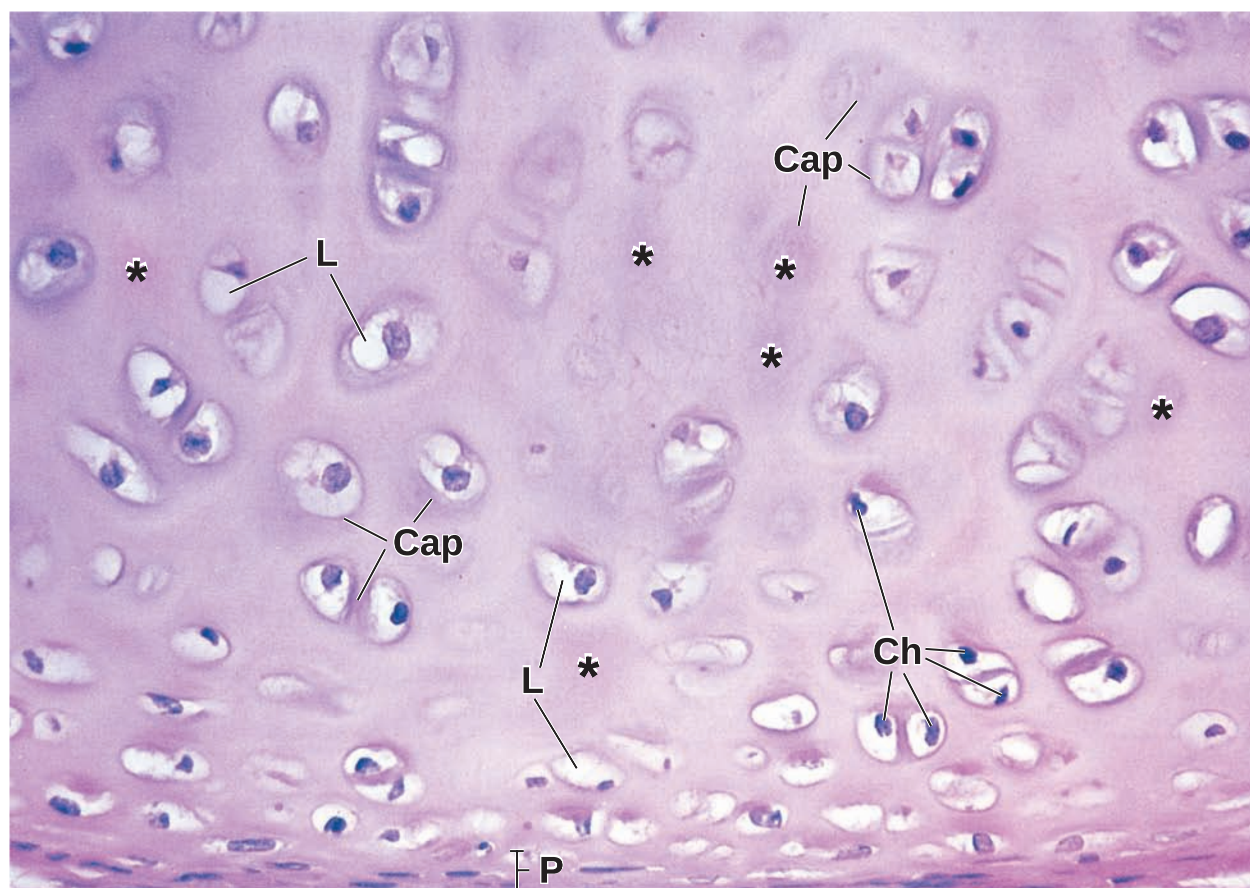
El cartílago hialino de esta micrografía proviene de una muestra obtenida poco después del deceso y mantenida a baja temperatura durante la fijación. El procedimiento reduce la perdida de los grupos sulfato con carga negativa; es por ello que la matriz se tiñó más intensamente con la hematoxilina. Se deben notar también las cápsulas *(flechas)* bien definidas y de tinción intensa que rodean los condrocitos. La cápsula es el sitio donde los glucosaminoglucanos sulfatados se concentran más. En contraste con la basofilia de la matriz cartilaginosa, el **pericondrio** *(P)* se tiñó con la eosina. La región pálida que se ve entre el pericondrio y la matriz basófila muy teñida es la matriz que todavía no ha madurado. Ésta posee una cantidad menor de grupos sulfato.

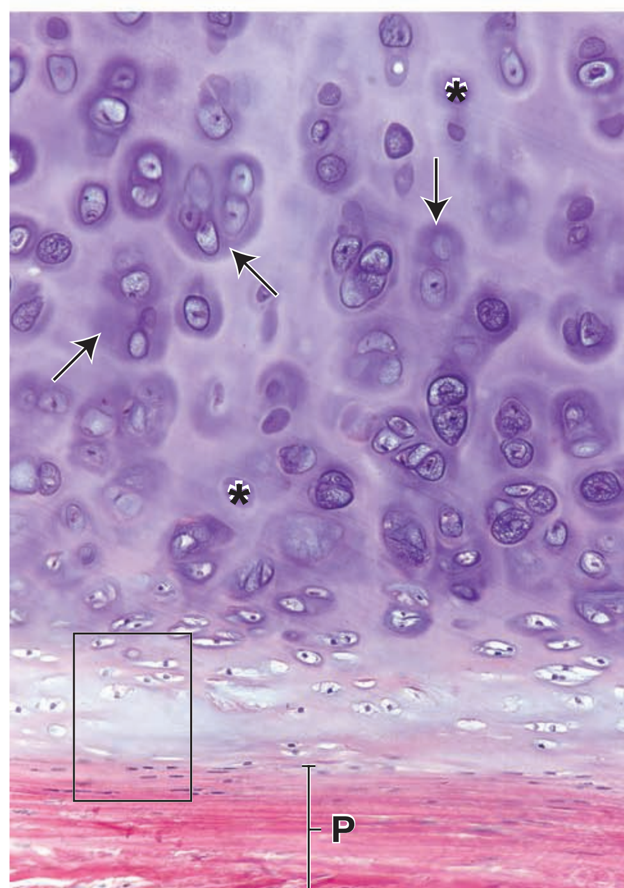


Cartílago hialino, tráquea, ser humano, H&E, 850 X.

En esta fotomicrografía puede verse con más aumento la región contenida en el *rectángulo* de la foto de *abajo, a la izquierda*. Los condrocitos *(CH)* de la *parte superior* de la imagen pertenecen a un grupo isógeno y están produciendo material de matriz para el crecimiento intersticial. Todavía no se observa una cápsula prominente. En la región basófila pálida hay condrocitos inmaduros *(flechas)* dentro del pericondrio *(P)*. Adyacente a la matriz cartilaginosa, dentro del pericondrio *(P)*, hay varios condrocitos con citoplasma apenas discernible y núcleos alargados *(FCh)*. Estas células son condroprogenitoras que están comenzando, o lo harán en breve, a producir material de matriz. En cambio, los núcleos cercanos al borde inferior de la fotomicrografía pertenecen a los fibroblastos *(Fib)* que se ubican en la capa externa del pericondrio. Note lo delgado de sus núcleos comparados con los núcleos de las células condroprogenitoras en la capa interna del pericondrio.

Cap, cápsula
Ch, condrocitos
FCh, condroprogenitoras
Fib, fibroblastos
L, laguna
P, pericondrio
flechas, condrocitos inmaduros
asterisco, cápsulas lacunares, pero sin las lagunas ni sus condrocitos porque no se han incluido en el espesor del corte.


Cap
L
*
Cap
L
Ch
P


*
P

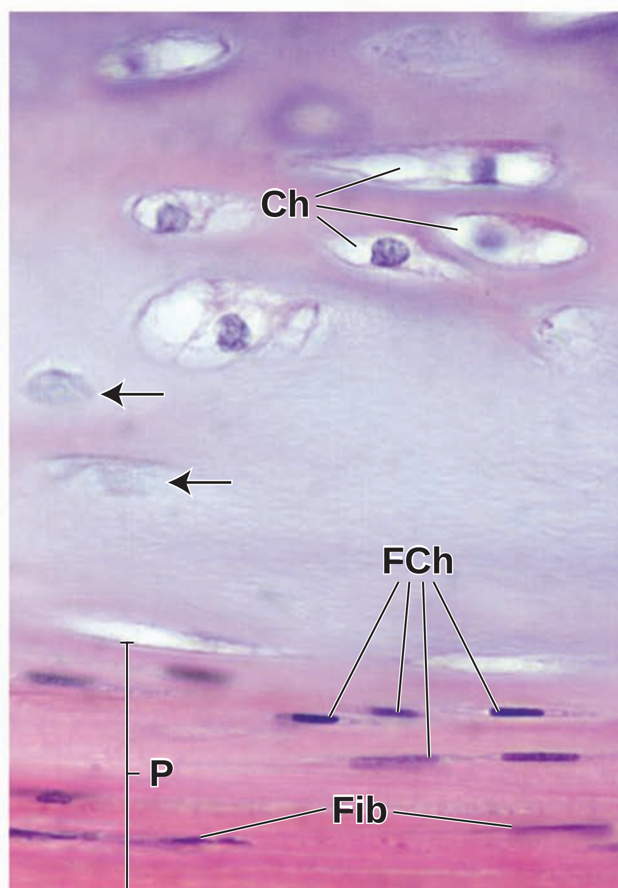

Ch
FCh
P
Fib

LÁMINA 8 Cartílago y esqueleto en desarrollo

El **cartílago hialino** está presente como un precursor de los huesos que se desarrollan en el feto por el proceso de osificación endocondral. Este cartílago es reemplazado por tejido óseo salvo en los sitios donde un hueso se pone en contacto con otro, como ocurre en las articulaciones móviles. En estos sitios, el cartílago persiste y cubre el extremo de cada hueso como cartílago articular, para proveer una superficie lisa y bien lubricada que permite al extremo de un hueso deslizarse sobre otro en la articulación. Además, al ser capaz de tener un crecimiento intersticial, el cartílago persiste en los huesos que soportan peso y en otros huesos largos como un disco o una placa epifisaria mientras continúe el crecimiento en longitud. El papel del cartílago hialino en el crecimiento óseo se considera aquí en forma concisa y con más detalle en las láminas 13 y 14.



Esqueleto en desarrollo, pie fetal, rata, H&E, 85X.

Este corte muestra los cartílagos que en última instancia se convertirán en los huesos del pie. En varios sitios, se pueden ver ligamentos *(L)* en desarrollo que se unen a los cartílagos. Los núcleos de los fibroblastos dentro de los ligamentos son apenas perceptibles. Están alineados en hileras y separados de las otras hileras de fibroblastos por material de colágeno. El matiz y la intensidad del color de la matriz cartilaginosa, salvo en la periferia, se deben a la captación combinada de hematoxilina y eosina. El colágeno de la matriz se tiñe con eosina; sin embargo, la presencia de glucosaminoglucanos sulfatados favorece la tinción con hematoxilina. La matriz cartilaginosa que será reemplazada por matriz ósea, tal como se muestra aquí, se impregna con sales de calcio, y el calcio también se tiñe con hematoxilina. La cantidad de lagunas con tamaño aumentado (que se ven como espacios claros dentro de la matriz en donde han desaparecido los condrocitos) se deben a la hipertrofia de los condrocitos, un fenómeno que se asocia con la calcificación de la matriz. Por lo tanto, donde hay lagunas grandes, es decir, en la región central del cartílago, la matriz se tiñe con mucha intensidad.

Esta imagen también muestra que el cartílago está rodeado por pericondrio, excepto donde enfrenta una cavidad articular *(JC)*. Aquí, el cartílago desnudo forma una superficie articular. Se debe observar que la cavidad articular es un espacio situado entre los cartílagos cuyos límites se completan con tejido conjuntivo *(CT)*. El tejido conjuntivo de la superficie de la cavidad es especial. En el adulto formará la membrana sinovial que contribuirá a la producción de líquido lubricante (líquido sinovial) que está presente en la cavidad articular. Por lo tanto, todas las superficies que delimitarán la cavidad articular del adulto derivan originalmente del mesénquima. El líquido sinovial es una sustancia viscosa que contiene, entre otras cosas, hialuronato y glucosaminoglucanos; se puede considerar un exudado de líquido intersticial. El líquido sinovial podría considerarse como una extensión de la matriz extracelular dado que la cavidad articular no está tapizada por un epitelio.



Esqueleto en desarrollo, dedo fetal, ser humano, tionina- acido pícrico, 30X.

Esta fotomicrografía muestra un hueso largo de un dedo en desarrollo y su articulación con los huesos distal y proximal. Antes de la etapa que se muestra aquí, cada hueso consistía por completo en una estructura cartilaginosa hialina similar a los cartílagos que aparecen en la imagen anterior, pero con la forma de los huesos largos en los que se habrían de convertir. Aquí, sólo los extremos o epífisis del hueso permanecen como cartílago, el cartílago epifisario *(C)*. El cuerpo o diáfisis se ha convertido en un cilindro de tejido óseo *(B)* que rodea la cavidad medular *(MC)*. La región oscura en los extremos de la cavidad medular es cartílago calcificado *(puntas de flecha)* que está siendo reemplazado por tejido óseo. El hueso en los extremos de la cavidad medular constituye la metáfisis. Con este método de tinción, el cartílago calcificado aparece de color *pardo oscuro*. El hueso metafisario recién formado, que está mezclado con el cartílago calcificado en degeneración y que es difícil de discernir con este aumento escaso, tiene el mismo color *pardo amarillent*o que el hueso diafisario. Por la proliferación continua del cartílago, el hueso crece en longitud. Más tarde, el cartílago se calcifica; entonces se produce tejido óseo que ocupa el sitio del cartílago resorbido. Con el cese de la proliferación del cartílago y su reemplazo por tejido óseo, el crecimiento del hueso se detiene y sólo queda el cartílago de la superficie articular. Los detalles de este proceso se explican en el comentario sobre osificación endocondral (láminas 13 y 14).

B, hueso
C, cartílago
CT, tejido conjuntivo
JC, cavidad articular
L, ligamento
MC, cavidad medular
puntas de flecha, cartílago calcificado

L
L
CT
JC
C
JC

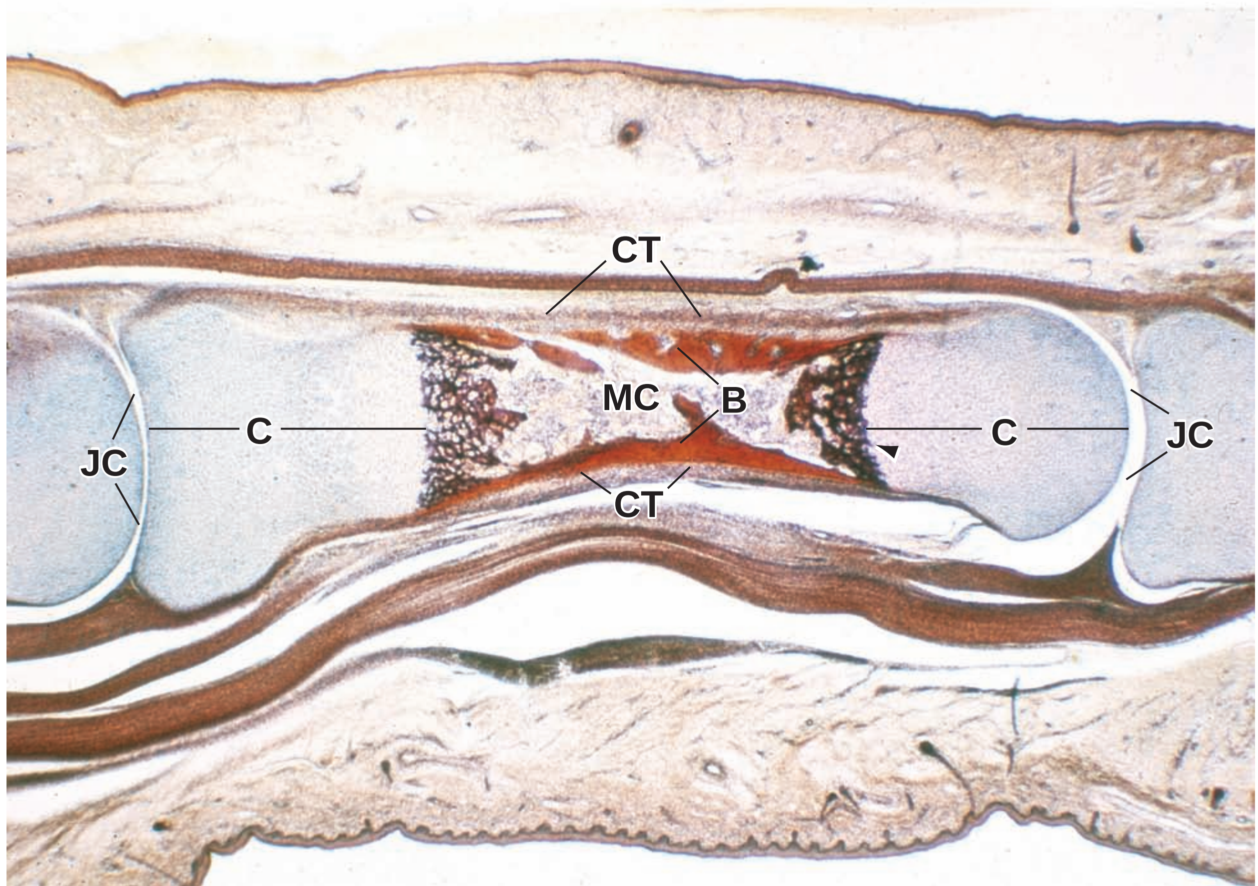

CT
MC
B
C
C
JC
JC
CT

LÁMINA 9 Cartílago elástico

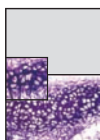
El **cartílago elástico** tiene una matriz que contiene fibras elásticas y láminas elásticas además de colágeno tipo II y otros componentes que se encuentran en la matriz extracelular del cartílago hialino. Se encuentra en el pabellón auricular, en la tuba de Eustaquio, en la epiglotis y en otras partes de la laringe. El material elástico imparte propiedades de elasticidad, a diferencia de la resistencia, que no se comparten con el cartílago hialino. El cartílago elástico está rodeado por pericondrio, y también aumenta de tamaño por el crecimiento tanto intersticial como por aposición. A diferencia del cartílago hialino, sin embargo, el cartílago elástico no sufre normalmente el proceso de calcificación.



Cartílago elástico, epiglotis, ser humano, H&E y orceína 80 X.

En este corte de la epiglotis se ve la estructura central del cartílago elástico *(EC)* teñido de color púrpura. Los componentes esenciales del cartílago, o sea, la matriz azul oscura que contiene fibras elásticas y las lagunas claras sin teñir rodeadas por matriz, son bien visibles en esta fotomicrografía de poco aumento. El perímetro del cartílago está cubierto por **pericondrio** *(PC)*; su índole fibrosa es apenas visible en esta imagen. La epiglotis contiene muchas pequeñas perforaciones *(foramen epiglótico)*; nótese la presencia de tejido adiposo *(AT)* dentro de estos orificios. El tejido adiposo de esta fotomicrografía es visible dentro de los límites del cartílago elástico.

Tanto por encima como por debajo del cartílago elástico hay tejido conjuntivo y cada una de las superficies de la epiglotis está formada por epitelio plano estratificado sin estrato córneo *(SE)*. En el tejido conjuntivo de la parte inferior de la imagen se ven glándulas mucosas *(MG)*.



Cartílago elástico, epiglotis, ser humano, H&E y orceína 250 X; recuadro 400 X.

En esta fotomicrografía muestra una región del **cartílago elástico** con más aumento. Las fibras elásticas aparecen como líneas púrpuras dentro de la matriz. Son más obvias en los bordes del cartílago, pero se desdibujan en ciertas partes más profundas de la matriz, donde se confunden con el material elástico que adquiere un aspecto de colmena alrededor de las lagunas. Las **fibras elásticas** *(E)* también se hallan entre los adipocitos del tejido adiposo *(AT)*.

Algunas lagunas en el cartílago están dispuestas en pares separadas por una delgada placa de matriz. La placa de matriz aparece una barra entre las lagunas contiguas. Esto es un reflejo del crecimiento intersticial del cartílago, porque las células cartilaginosas contiguas derivan de la misma célula progenitora. Se han separado unas de otras y han secretado una placa de matriz cartilaginosa entre ellas para formar dos lagunas. La mayoría de los **condrocitos** *(Ch)* que aparecen en esta imagen ocupan sólo parte de la laguna. Esto se debe, en parte, a la retracción pero también al hecho de que los condrocitos más antiguos contienen inclusiones lipídicas grandes que se pierden durante la preparación de tejido. La retracción de los condrocitos dentro de las lagunas o su desaparición del corte durante la preparación hace que las lagunas se destaquen como regiones claras sin teñir contra una matriz teñida con intensidad.

El *recuadro* muestra el cartílago elástico con un aumento aún mayor. Aquí, las fibras elásticas *(E)* otra vez son visibles como siluetas alargadas, sobre todo en los bordes del cartílago. La mayoría de los condrocitos en esta parte de la muestra han sufrido poca retracción. Muchas de las células exhiben núcleos redondeados típicos y el citoplasma se puede ver bien. Se debe notar de nuevo que algunas lagunas contienen dos condrocitos, lo cual indica un crecimiento intersticial.

AT, tejido adiposo
Ch, condrocitos
E, fibra elástica
EC, cartílago elástico
MG, glándula mucosa
PC, pericondrio
SE, epitelio plano estratificado sin estrato córneo





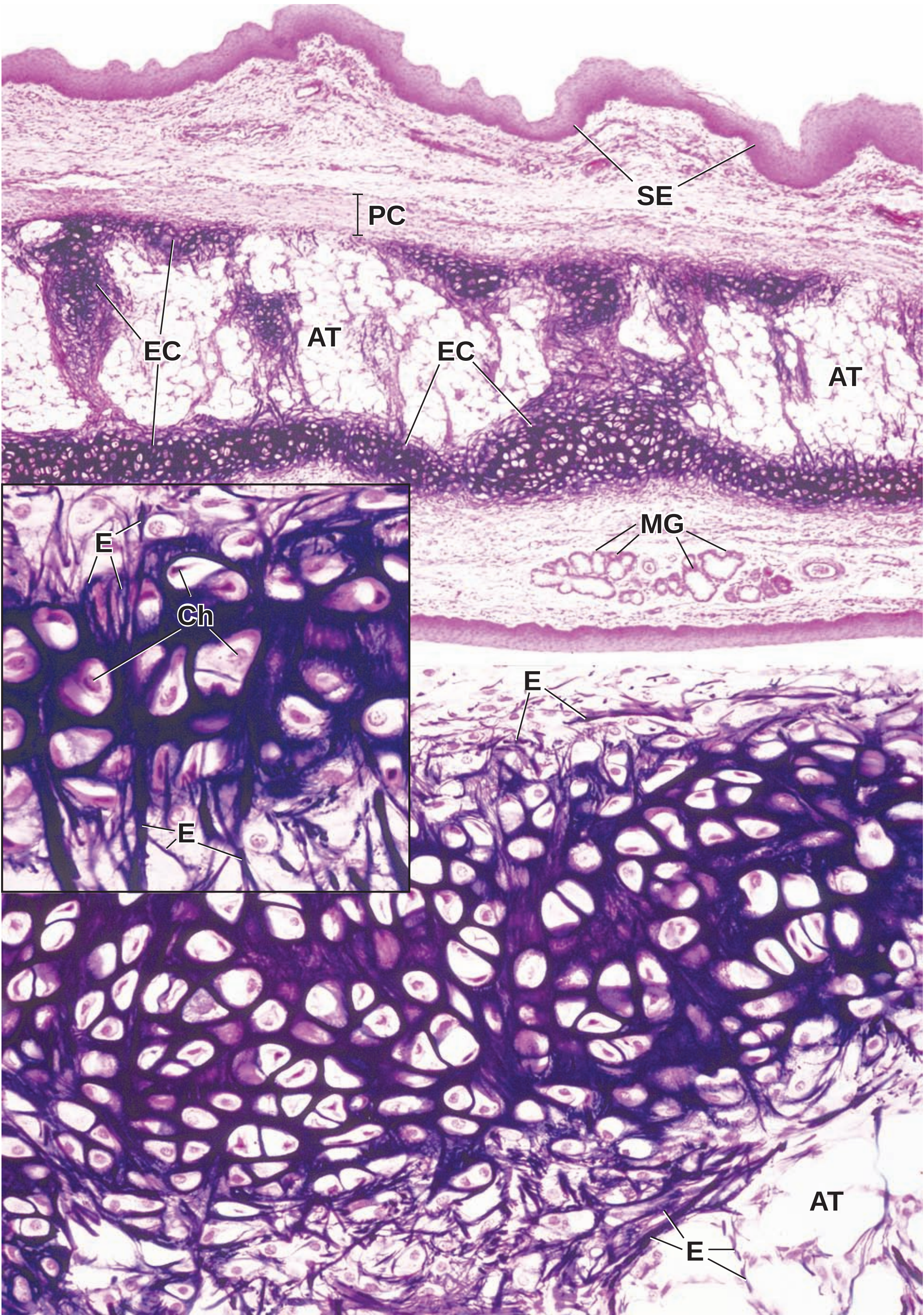

SE
PC
EC
AT
EC
AT
MG
E
Ch
E
E
AT
E

LÁMINA 10 Cartílago fibroso (fibrocartílago)

El **cartílago fibroso** o **fibrocartílago** es una combinación de tejido conjuntivo denso irregular y tejido cartilaginoso. Tiene una matriz con haces gruesos de colágeno tipo I además de colágeno tipo II. La cantidad de cartílago varia, pero en la mayoría de los sitios, las células cartilaginosas y su matriz ocupan una porción menor de la masa hística. El fibrocartílago se encuentra en los discos intervertebrales, la sínfisis del pubis, la articulación de la rodilla, la articulación temporomandibular, la articulación esternoclavicular y la articulación glenohumeral. También puede estar presente a lo largo de las correderas o inserciones de tendones y ligamentos. Su presencia se asocia con los sitios donde se requiere cierto grado de elasticidad en el tejido conjuntivo denso para ayudar a absorber el impacto físico repentino, es decir, donde se necesita resistir la acción de fuerzas compresivas y distensivas sobre el tejido. Desde el punto de vista histológico, el fibrocartílago aparece como pequeños campos de cartílago que se mezclan de manera casi imperceptible con regiones de tejido conjuntivo fibroso denso. Suele identificarse por la presencia de aglomeraciones de condrocitos redondeados (grupos isógenos) entre haces de fibras colágenas y por la coloración basófila del material de matriz capsular y matriz territorial secretada por estas células. No hay pericondrio.



Fibrocartílago, disco intervertebral, ser humano, tricrómica de Mallory 160 X.

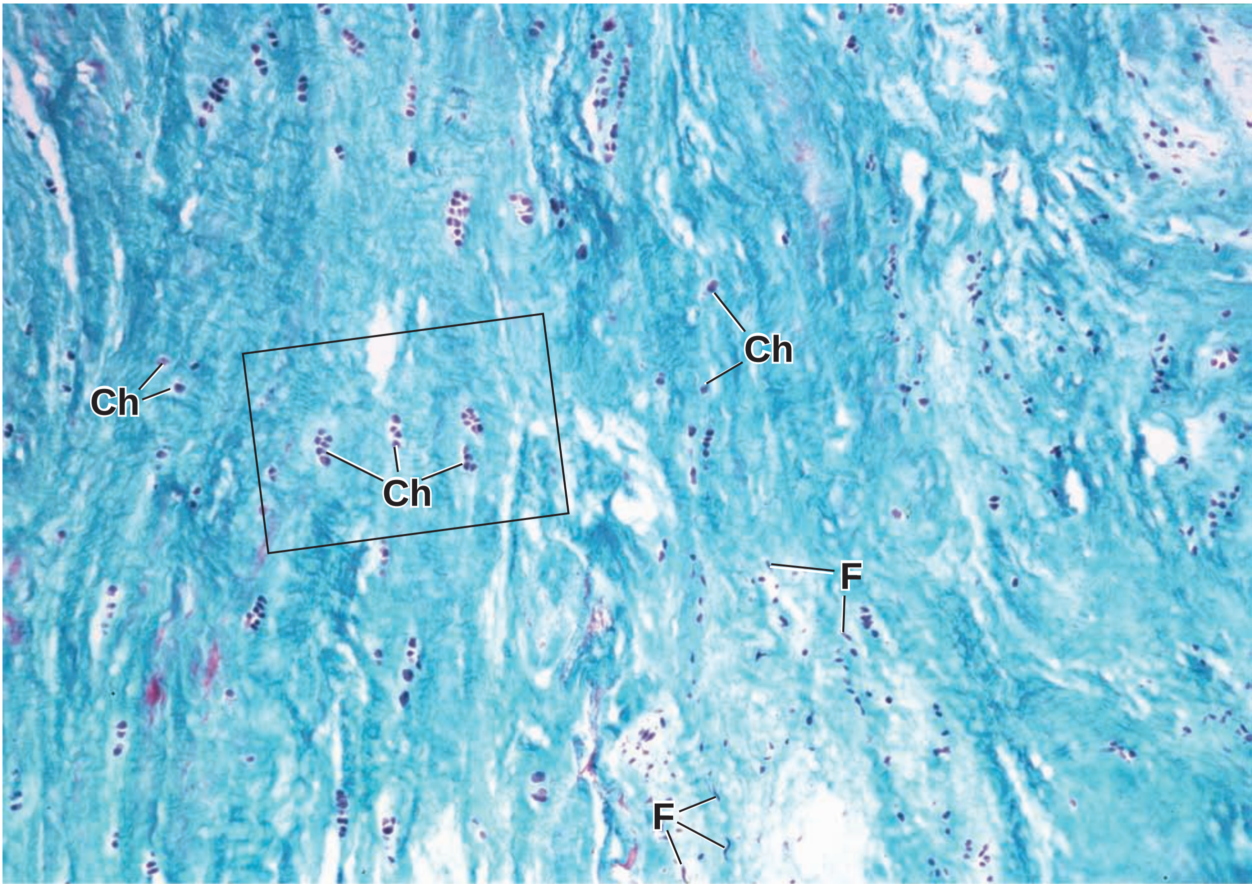
Esta es una vista con poco aumento del **fibrocartílago**. El método de Mallory tiñe al colágeno de azul claro. El tejido tiene un aspecto fibroso y con este aumento escaso, los núcleos de los **fibroblastos** *(F)* aparecen como pequeños corpúsculos alargados o fusiformes. Hay pocos fibroblastos presentes, como es característico del tejido conjuntivo denso. Los **condrocitos** *(Ch)* son más abundantes y se agrupan muy juntos, es decir que forman **grupos isógenos**. Algunos de los condrocitos se presentan en grupos celulares alargados, mientras que otros aparecen en filas de una sola célula de espesor. El material de matriz que rodea inmediatamente a los condrocitos tiene una apariencia homogénea y, de este modo, se distingue del tejido conjuntivo fibroso.



Fibrocartílago, disco intervertebral, ser humano, tricrómica de Mallory 700 X.

Esta fotomicrografía muestra con más aumento la región contenida en el rectángulo de la foto anterior. Los condrocitos están dentro de lagunas *(flechas)* y su citoplasma se tiñe con intensidad. El material de **matriz cartilaginosa** que los rodea es escaso y se confunde con el tejido conjuntivo denso. El material de la matriz cartilaginosa se puede detectar mejor al observar el grupo más grande de condrocitos a la *izquierda* de esta foto y después se busca esta misma región en la fotomicrografía de arriba. Se debe observar la región clara homogénea alrededor del nido celular en la vista de aumento menor. Esta es la región de la matriz cartilaginosa. En el aumento mayor de esta imagen, es posible ver que algunas de las fibras de colágeno están incorporadas en la matriz, en donde aparecen como haces ondulados.

Ch, condrocitos | **F,** fibroblasto | **flechas,** lagunas


Ch
Ch
Ch
F
F



8

Tejido óseo





GENERALIDADES DEL TEJIDO ÓSEO

El tejido óseo es un tejido conjuntivo que se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada.

El **tejido óseo** es una forma especializada de tejido conjuntivo que, al igual que otros tejidos conjuntivos, se compone de células y matriz extracelular. La característica que distingue el tejido óseo de otros tejidos conjuntivos es la mineralización de su matriz, que produce un tejido muy duro capaz de proporcionar *sostén* y *protección*. El mineral es el fosfato de calcio en la forma de **cristales de hidroxiapatita** [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$]. En virtud de su contenido mineral, el tejido óseo también sirve como sitio de almacenamiento de calcio y fosfato. Tanto el calcio como el fosfato se pueden movilizar de la matriz ósea y ser captados por la sangre según sea necesario para mantener las concentraciones apropiadas en todo el organismo. Por lo tanto, además de sostén y protección, el tejido óseo desempeña un papel secundario importante en la regulación homeostática de los niveles de calcio en la sangre.

La matriz ósea contiene sobre todo colágeno tipo I junto con otras proteínas (no colágenas) de la matriz.

El principal componente estructural de la **matriz ósea** es el **colágeno tipo I** y, en menor medida, el **colágeno tipo V**. En la matriz también se han encontrado vestigios de otros tipos de colágeno, como los tipos III, XI, XIII. Todas las moléculas de colágeno constituyen alrededor del 90 % del peso total de las proteínas de la matriz ósea.

La matriz también contiene otras proteínas (no colágenas) que componen la **sustancia fundamental** del tejido óseo. Como componente menor del hueso, ya que constituye sólo el 10 % del peso total de proteínas de la matriz ósea, es esencial para el desarrollo, el crecimiento, el remodelado y la reparación ósea. Tanto el colágeno como los componentes de la sustancia fundamental se mineralizan para formar el tejido óseo. Los cuatro grupos principales de proteínas no colágenas que se encuentran en la matriz ósea son los siguientes:

- **Macromoléculas de proteoglucanos**, que contienen una proteína central con cantidades diversas de cadenas laterales de **glucosaminoglucanos** (hialuronano, condroitín sulfato, y querantán sulfato) unidos en forma covalente. Contribuyen a que el hueso ofrezca resistencia a la com-

presión. También son responsables de la fijación de los factores de crecimiento y puede inhibir la mineralización. Los proteoglucanos se describen en detalle en el capítulo 6 (tabla 6-3, pág. 185).

- **Glucoproteínas multiadhesivas**, que intervienen en la adhesión de las células óseas y las fibras colágenas a la sustancia fundamental mineralizada. Algunas de las **glucoproteínas** más importantes son la **osteonectina**, que sirve como adhesivo entre el colágeno y los cristales de hidroxiapatita; la **podoplanina (E11)**, que es producida exclusivamente por los osteocitos en respuesta el estrés mecánico; la **proteína de la matriz de dentina (DMP)**, que es crítica para la mineralización de la matriz ósea y las **sialoproteínas**, como la **osteopontina** (conocida como **BSP-1**), que media la adhesión de las células a la matriz ósea y la **BSP-2**, que media la adhesión celular e inicia la formación de fosfato de calcio durante el proceso de mineralización.
- **Proteínas dependientes de vitamina K osteoespecíficas**, incluida la **osteocalcina**, que captura el calcio de la circulación y atrae y estimula los osteoclastos en el remodelado óseo; la **proteína S**, que contribuye a la eliminación de las células que sufren apoptosis y la **proteína Gla de la matriz** (MGP), que participa en el desarrollo de las calcificaciones vasculares.
- **Factores de crecimiento** y **citocinas**, que son pequeñas proteínas reguladoras, como el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), el factor de necrosis tumoral α (TNFα), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGF), las **proteínas morfogénicas óseas (BMP)**, la **esclerostina** (antagonista de BMP) y las **interleucinas (IL-1, IL-6)**. Los miembros más singulares de este grupo son las BMP debido a que inducen la diferenciación de células mesenquimatosas en osteoblastos, las células formadoras del hueso. La **BMP-7** humana recombinante, también conocida como proteína osteogénica-1 (OP-1), ahora se utiliza clínicamente para inducir el crecimiento óseo después de la cirugía de defectos óseos mayores, fusiones de la columna o la implantación de materiales de injerto.

La matriz ósea contiene lagunas conectadas por una red de canalículos.

En la matriz ósea hay espacios llamados lagunas, cada una de las cuales contiene una célula ósea u osteocito. El **osteocito** extiende una gran cantidad de evaginaciones en pequeños túneles llamados **canalículos**. Los canalículos atraviesan la matriz mineralizada, conectando lagunas contiguas y permitiendo el contacto entre las evaginaciones de los osteocitos vecinos (lámina 11, pág. 265). De esta manera, se forma una red continua de canalículos y lagunas con células y sus evaginaciones en toda la masa de tejido mineralizado. La microscopia electrónica muestra que las evaginaciones de los osteocitos están comunicadas a través de uniones de hendiduras. El tejido óseo depende de los osteocitos para mantener su viabilidad.

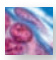
Además de los osteocitos, en el tejido hay otros cuatro tipos celulares:

- **Células osteoprogenitoras**, que son células derivadas de las células madre mesenquimales; dan origen a los osteoblastos.
- **Osteoblastos**, que son células que secretan la matriz extracelular del hueso; una vez que la célula queda rodeada por la matriz secretada, pasa a llamarse osteocito.
- **Células de revestimiento óseo**, que permanecen en la superficie ósea cuando no hay crecimiento activo. Derivan de aquellos osteoblastos que quedan después del cese del depósito óseo.
- **Osteoclastos**, que son células de resorción ósea presentes en las superficies óseas donde el hueso se está eliminando o remodelando (reorganizando) o donde el hueso ha sido dañado.

Las células osteoprogenitoras y los osteoblastos son precursores del desarrollo de los osteocitos. Los osteoclastos son células fagocíticas producto de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas en la médula ósea, que dan origen a los linajes granulocítico neutrófilo y monocítico. Cada una de estas células se describe en detalle más adelante.



FIGURA 8-1 ▲ Epífisis de un hueso largo de adulto. Esta fotografía muestra un corte longitudinal de la epífisis proximal del fémur después de que el hueso se procesó por hidrólisis alcalina. El interior del hueso presenta una configuración esponjosa y representa el hueso esponjoso (trabeculado). Se compone de numerosas intercomunicaciones de cordones óseos separadas por un laberinto de espacios medulares intercomunicados. La orientación tridimensional de las cordones óseos no es aleatoria, pero se correlaciona con la magnitud y la dirección de las cargas de articulación de la cadera (fuerzas que actúan sobre la articulación de la cadera y que se transmiten a la cabeza del fémur). La porción externa del hueso tiene una estructura sólida y representa un hueso compacto (denso). Es particularmente bien visible en la diáfisis, que encierra la cavidad de la médula ósea. El recuadro de la zona rectangular muestra la ampliación de interfase entre el hueso esponjoso y el compacto.



ESTRUCTURA GENERAL DE LOS HUESOS

El hueso como un órgano

Los huesos son los órganos del sistema esquelético; el tejido óseo es el componente estructural de los huesos

En general, el **hueso** está compuesto por tejido óseo y otros tejidos conjuntivos, incluidos el tejido hematopoyético, el tejido adiposo, los vasos sanguíneos y los nervios. Si el hueso forma parte de una **articulación móvil,** también llamada **articulación sinovial**, entonces hay cartílago hialino. La capacidad del hueso para llevar a cabo su función esquelética se debe al tejido óseo, a los ligamentos y, cuando está presente, al cartílago articular (hialino).

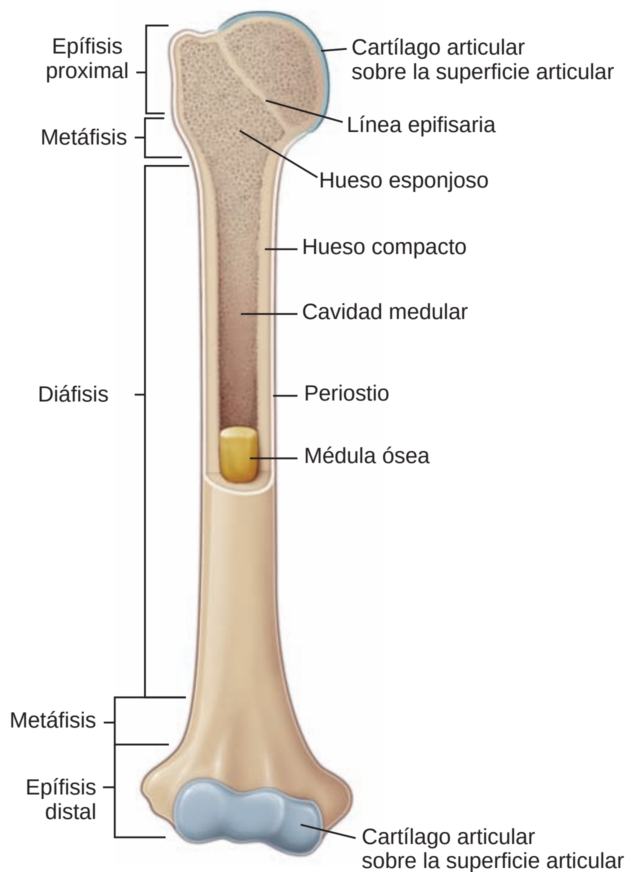


FIGURA 8-2 ▲ Estructura de un hueso largo típico. La diáfisis (eje) de un hueso largo en el adulto, posee la médula ósea amarilla en una amplia cavidad medular rodeada por un tubo de pared gruesa de hueso compacto. La superficie interna del hueso compacto puede estar revestida por una cantidad pequeña de hueso esponjoso. Los extremos, o epífisis, proximal y distal del hueso largo se componen principalmente de hueso esponjoso revestido por una delgada capa externa de hueso compacto. La metáfisis es la parte ensanchada que sirve de unión entre la diáfisis y las epífisis. A excepción de las superficies articulares que están cubiertas de cartílago (articular) hialino, indicado en *azul,* la superficie externa del hueso posee una capa fibrosa de tejido conjuntivo llamado periostio.

El tejido óseo se clasifica en compacto (denso) y esponjoso (trabeculado).

Si se corta un hueso, pueden reconocerse dos organizaciones estructurales distintas de tejido óseo (fig. 8-1 y lámina 12, pág. 267).Una capa densa, compacta, forma la superficie ósea externa **(hueso compacto)**; una malla de aspecto esponjoso que está compuesta por **cordones** (delgadas espículas del tejido óseo anastomosadas), forma el interior del hueso **(hueso esponjoso)**. Los espacios dentro de la malla están comunicados y, en un hueso vivo, contienen la médula y los vasos sanguíneos.

Los huesos se clasifican según su forma; la ubicación de los tejidos óseos compacto y esponjoso varía de acuerdo con la forma del hueso.

Los tejidos óseos compacto y esponjoso se encuentran en partes específicas de los huesos. Es útil, entonces, describir brevemente las clases de huesos y comentar dónde están ubicados los dos tipos de tejido óseo. Según su forma, los huesos se pueden clasificar en cuatro grupos:

- **Huesos largos**, que tienen una longitud mayor que las otras dos dimensiones y consisten en una diáfisis y dos epífisis (p. ej., la tibia y los metacarpianos). En la figura 8-2 se muestra un diagrama esquemático de un hueso largo cortado en sentido longitudinal a través de la diáfisis.
- **Huesos cortos**, que tienen sus tres dimensiones casi iguales (p. ej., los huesos carpianos de la mano).
- **Huesos planos**, que son delgados y anchos (p. ej., los huesos del calvario (calota craneal) y el esternón). Están formados por dos capas relativamente gruesas de tejido óseo compacto con una capa intermedia de tejido óseo esponjoso.
- **Huesos irregulares**, que poseen una forma que no permite clasificarlos dentro de ninguno de los tres grupos anteriores; la forma puede ser compleja (p. ej., vértebra) o el hueso puede contener espacios aéreos o senos (p. ej., etmoides).

Los huesos largos tienen un cuerpo, llamado **diáfisis** y dos extremos expandidos que reciben el nombre de **epífisis** (v. fig. 8-2). La superficie articular de la epífisis está cubierta de cartílago hialino. La porción dilatada del hueso entre la diáfisis y la epífisis se denomina **metáfisis**. Se extiende desde la diáfisis hasta la línea epifisaria. Una gran cavidad ocupada por la médula ósea, llamada **cavidad medular,** forma la parte interna del hueso. En la diáfisis, casi todo el espesor del tejido óseo es compacto; a lo sumo, sólo una pequeña cantidad de hueso esponjoso rodea la cavidad. En las epífisis sucede lo contrario. Allí, el hueso esponjoso es abundante y el hueso compacto apenas forma una delgada cubierta externa (v. fig. 8-1).

Los huesos cortos poseen una corteza de tejido óseo compacto y en su interior hay tejido óseo esponjoso y espacios medulares. Estos suelen formar articulaciones móviles con sus vecinos; al igual los huesos largos, sus superficies articulares están cubiertas por cartílago hialino. El resto de la superficie externa del hueso está cubierto por una cápsula de tejido conjuntivo fibroso, el **periostio**.

CUADRO 8–1 Correlación clínica: enfermedades de las articulaciones

La inflamación de las articulaciones o **artritis** puede ser causada por muchos factores y puede producir grados variables de dolor y discapacidad por la respuesta patológica del cartílago articular ante las lesiones.

El traumatismo simple de una articulación por un único incidente o por ataques repetidos, puede dañar el cartílago articular en un grado tal que se calcifica y empieza a ser reemplazado por tejido óseo. Este proceso puede conducir a la **anquilosis** (es decir, la fusión ósea en la articulación y la consiguiente pérdida de movimiento). Las articulaciones del tobillo y la rodilla en los corredores y jugadores de fútbol y las articulaciones de muñeca y dedos de músicos de instrumentos de cuerda son especialmente vulnerables a este trastorno.

Las respuestas inmunitarias o procesos infecciosos que afectan las articulaciones, como ocurre en la **artritis reumatoidea** o en la **tuberculosis**, también pueden dañar los cartílagos articulares, y producir dolor articular intenso y anquilosis progresiva. La cirugía de reemplazo de la articulación dañada por un dispositivo protésico con frecuencia alivia el dolor y restaura la movilidad articular en personas con discapacidad importante.

Otra causa común de lesión del cartílago articular es la deposición de cristales de ácido úrico en las articulaciones, en particular en las de los dedos de los pies y manos. Este trastorno se conoce como **artritis gotosa** o, simplemente, **gota**. La gota se ha vuelto más común debido al uso generalizado de los diuréticos tiazídicos en el tratamiento de la hipertensión. En individuos con predisposición genética, la gota es el efecto colateral más común de estos fármacos. La causa del dolor intenso e insoportable en la gota es el depósito de cristales de uratos afilados en la articulación. La irritación también contribuye la formación de depósitos calcáreos que deforman la articulación y limitan sus movimientos.

Superficie externa de los huesos

Los huesos están cubiertos por el periostio, una vaina de tejido conjuntivo fibroso que contiene células osteoprogenitoras.

Los huesos están revestidos por el **periostio** excepto en las regiones donde se articulan con otro hueso. En este último caso, la superficie articular está cubierta por cartílago. El periostio que cubre al hueso en crecimiento activo, se compone de una capa fibrosa externa que se asemeja a otros tejidos conjuntivos densos y de una capa más celular interna que contiene las células osteoprogenitoras. Si no se está formando tejido óseo en la superficie del hueso, la capa fibrosa es el componente principal del periostio y la capa interna no está bien definida. Sin embargo, con el estímulo apropiado, las relativamente pocas células que están presentes, las **células del periostio**, son capaces de sufrir mitosis y diferenciarse a osteoblastos.

En general, las fibras colágenas del periostio son paralelas a la superficie del hueso y forman una cápsula. La naturaleza del periostio es diferente en los sitios donde los ligamentos y los tendones se unen al hueso. Las fibras colágenas de estas estructuras se extienden de manera oblicua o en ángulos rectos al eje más largo del hueso, y se continúan con las fibras colágenas de la matriz extracelular. Estas fibras se denominan **fibras perforadoras** o **de Sharpey.** Se extienden hacia las laminillas intersticiales y circunferenciales externas, pero por lo general no entran en las osteonas.

En las articulaciones móviles (sinoviales) el hueso se protege con cartílago.

Cuando un hueso se une con otro, como en las **articulaciones sinoviales**, las superficies óseas de contacto se conocen como **superficies articulares**. Estas superficies se encuentran cubiertas por cartílago hialino, también denominado **cartílago articular** por su ubicación y función; el cartílago articular está expuesto en la cavidad articular. Este cartílago no se encuentra revestido por pericondrio. Los detalles del cartílago articular se comentan en el cap. 7 (pág. 214) y en el cuadro 8-1.

Cavidades óseas

Las cavidades óseas están revestidas por endostio, una capa de células de tejido conjuntivo que contiene células osteoprogenitoras.

El **tejido de revestimiento**, tanto del hueso compacto que delimita la cavidad medular como el de los cordones del hueso esponjoso, se conoce como **endostio**. El endostio suele ser sólo de una capa de células de espesor y consiste en células osteoprogenitoras que pueden diferenciarse en células secretoras de matriz ósea, los osteoblastos, y células de revestimiento óseo. Las células osteoprogenitoras y las células de revestimiento óseo son difíciles de distinguir a nivel microscópico. Ambas son aplanadas con núcleos alargados y características citoplasmáticas inespecíficas. Debido a su ubicación dentro de las cavidades óseas, suelen llamarse **células endosteales**.

La cavidad medular y los espacios del hueso esponjoso contienen médula ósea.

La **médula ósea roja** se compone de células sanguíneas en diferentes etapas de diferenciación y una red de células reticulares y fibras que funcionan como un armazón de sostén para el desarrollo de células y vasos. Conforme el individuo crece, la cantidad de médula roja no aumenta en proporción con el crecimiento óseo. En etapas posteriores del crecimiento y en los adultos, cuando la producción de células sanguíneas disminuye, la cavidad medular es ocupada en su mayor parte por tejido adiposo; entonces se le conoce como **médula ósea amarilla**. En respuesta a estímulos adecuados, como una hemorragia grave, la médula amarilla puede convertirse otra vez en médula roja. En el adulto, la médula roja se restringe a muy pocos lugares de hueso esponjoso , como son en el esternón y las crestas ilíacas. Las muestras para el diagnóstico de médula ósea, así como para el trasplante de médula se obtienen de estos sitios.

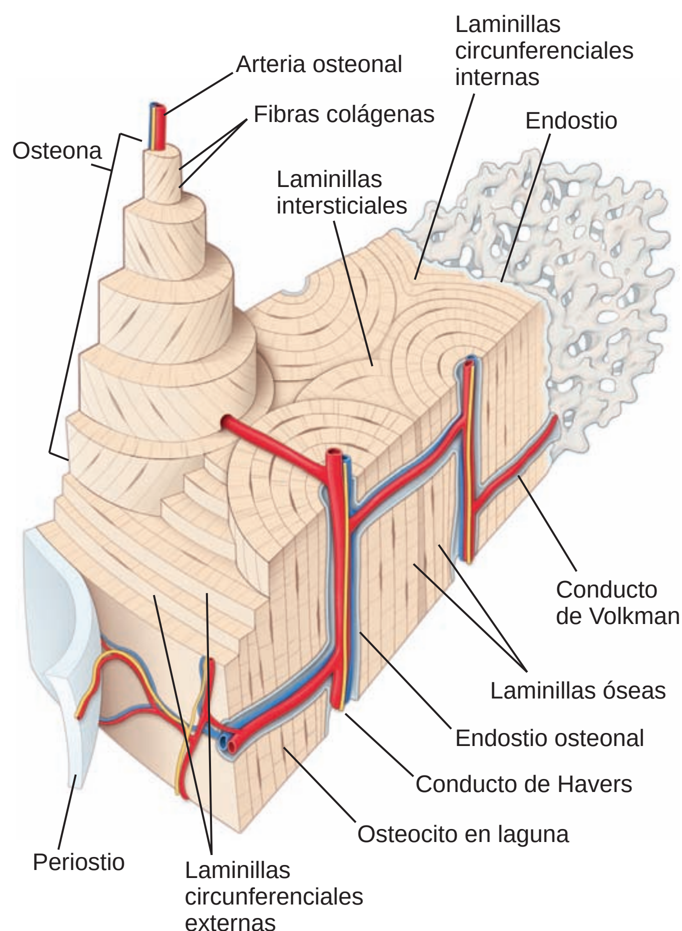


FIGURA 8-3 ▲ Diagrama de un bloque de hueso compacto extraído de la diáfisis de un hueso largo. Las laminillas concéntricas y el conducto de Havers que ellas rodean, constituyen la osteona (o el sistema de Havers). Uno de los sistemas de Havers de este diagrama se ha dibujado como una estructura cilíndrica alargada y escalonada que sobresale del plano superior del bloque. Concurren a su formación varias laminillas concéntricas que se han eliminado parcialmente para mostrar la orientación perpendicular de las fibras colágenas en las laminillas contiguas. Entre los sistemas de Havers hay laminillas intersticiales, que son restos de sistemas similares más antiguos que aparecen como consecuencia del remodelado óseo. En las superficies interna y externa del hueso compacto de este diagrama, se ven laminillas adicionales (las laminillas circunferenciales internas y externas) que se distribuyen en capas gruesas. La laminilla circunferencial más interna está cubierta por una fina capa de endostio que se encuentra en contacto con la cavidad medular, mientras que la superficie externa del hueso tiene un revestimiento de periostio. En el interior de los conductos de Havers y Volkman se han dibujado ramas de las arterias nutricias acompañadas de venas pequeñas. Estas arterias y vasos también irrigan el periostio y el endostio.

TIPOS DE TEJIDO ÓSEO

Hueso maduro

El hueso maduro está compuesto por unidades estructurales llamadas osteonas (sistemas de Havers).

El hueso maduro está compuesto, en gran parte, por unidades cilíndricas llamadas **osteonas** o **sistemas de Havers** (fig. 8-3). Las osteonas consisten en **laminillas concéntricas** de matriz ósea alrededor de un conducto central, el **conducto osteonal (de Havers)**, que contiene el suministro vascular y nervioso de la osteona. Los canalículos que contienen las evaginaciones de los osteocitos se disponen generalmente siguiendo un patrón radial con respecto al conducto (lámina 11, pág. 265). El sistema de canalículos que se abre al conducto osteonal también sirve para el intercambio de sustancias entre los osteocitos y los vasos sanguíneos. Entre las osteonas hay restos de laminillas concéntricas antiguas llamadas **laminillas intersticiales** (v. fig. 8-3). Debido a esta organización, el hueso maduro también se llama **hueso laminillar**.

El eje longitudinal de una osteona suele ser paralelo al eje longitudinal del hueso. Las fibras colágenas de cada una de las laminillas concéntricas de una osteona son paralelas entre sí en cualquier laminilla dada, pero orientadas en una dirección diferente a la que adoptan las fibras en las laminillas contiguas. Esta disposición le confiere un aspecto madera terciada a la superficie de corte del hueso laminillar y le imparte una gran resistencia a la osteona.

El hueso laminillar también se encuentra en otros sitios fuera de la osteona. Las **laminillas circunferenciales** siguen la totalidad de las circunferencias interna y externa de la diáfisis de un hueso largo, y se ven parecidas a los anillos de crecimiento de un árbol (v. fig. 8-3). **Los conductos perforantes (de Volkmann)** son túneles en el hueso laminillar a través de los cuales pasan vasos sanguíneos y nervios desde las superficies del periostio y endostio para alcanzar el conducto osteonal (de Havers); también conectan los conductos de Havers entre sí (fig. 8-4). Suelen extenderse más o menos perpendiculares al eje longitudinal de las osteonas y del hueso (v. fig. 8-3). Los conductos de Volkmann no están rodeados por laminillas concéntricas, una característica clave en su identificación histológica.

El hueso esponjoso maduro tiene una estructura similar al hueso compacto maduro.

El **hueso esponjoso** maduro es similar en estructura al hueso compacto maduro, excepto que el tejido se distribuye formando **cordones** o **espículas**; en el tejido óseo están presentes abundantes espacios medulares de intercomunicación de diversos tamaños. La matriz del hueso es laminillar.

La irrigación sanguínea de la diáfisis de los huesos largos está dada principalmente por arterias que entran en la cavidad medular a través del foramen nutricio.

El **foramen nutricio** es un orificio en el hueso a través del cual pasan los vasos sanguíneos para alcanzar la médula ósea. La mayor cantidad de éstos se encuentra en la diáfisis y las epífisis (fig. 8-5). Las arterias metafisarias complementan la irrigación sanguínea del hueso. El drenaje venoso se produce por medio de venas que abandonan el hueso a través del foramen nutricio o a través del tejido óseo de la diáfisis y luego corren por el periosto.

Las **arterias nutricias** que irrigan la diáfisis y las epífisis aparecen durante embriogenia como los vasos principales de los brotes de periostio. Las arterias metafisarias, en cambio, tienen su origen en vasos del periostio que se incorporan a la metáfisis durante el proceso de crecimiento (es decir, cuando el hueso crece en ancho).

La irrigación sanguínea del tejido óseo es esencialmente centrífuga.

La sangre que nutre el tejido óseo sale de la cavidad medular hacia el hueso y después lo abandona a través de las venas del periostio; por lo tanto, su flujo es centrífugo. Con respecto

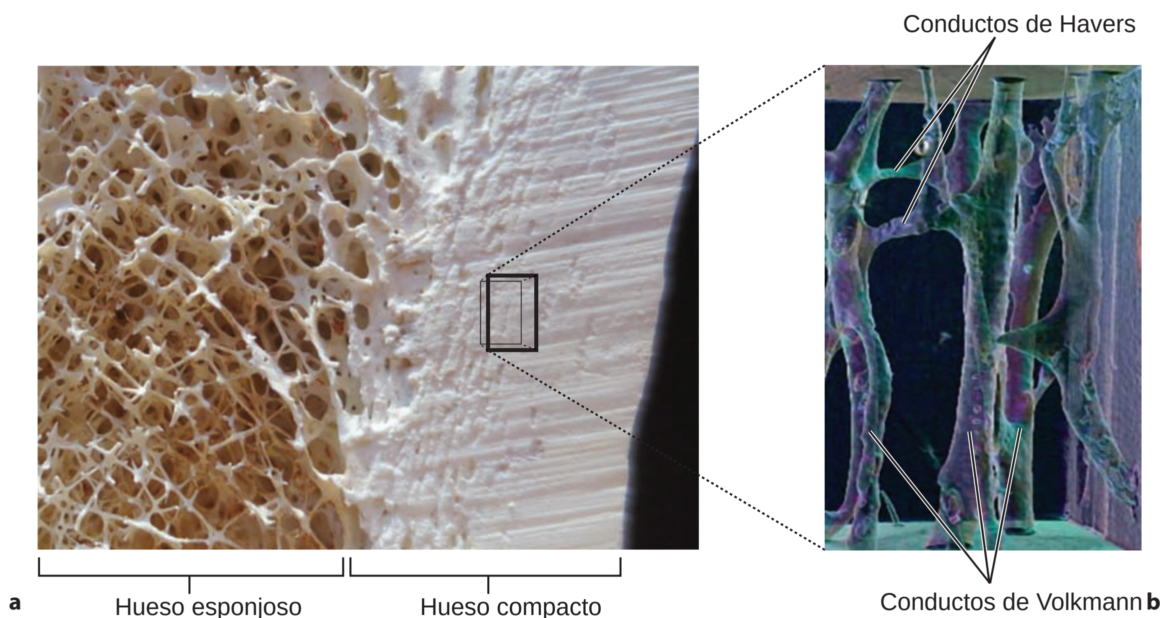


FIGURA 8-4 ▲ Reconstrucción tridimensional de los conductos de Havers y Volkmann de un hueso compacto. a. Esta fotografía muestra la ampliación de la interfase entre el hueso compacto y el esponjoso de una diáfisis del fémur. **b.** Con el uso de tomografía computarizada (CT) cuantitativa de alta resolución, se obtuvo una reconstrucción tridimensional de los conductos de Havers y Volkmann a partir de una pequeña área del hueso compacto que se indica en la fotografía contigua. Debe notarse que todos los conductos de Havers corren de forma paralela entre sí en la misma dirección y están intercomunicados por conductos de Volkmann orientados de forma perpendicular. 180 X. (Cortesía del Dr. Mark Knackstedt, *Autralian National University*).

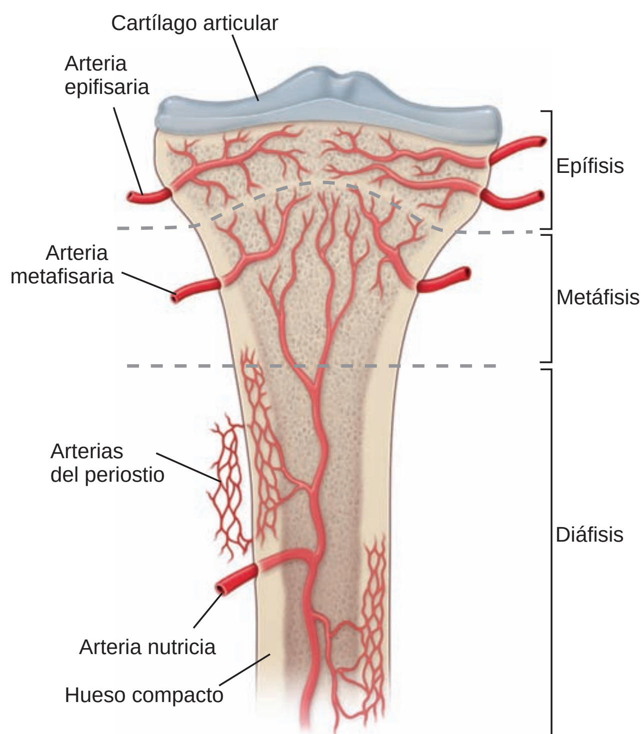


FIGURA 8-5 ▲ Diagrama de la irrigación de un hueso largo maduro. La arteria nutricia y las arterias epifisarias se introducen en el hueso a través de agujeros nutricios que aparecen durante la embriogénesis como las vías de acceso para los vasos principales de los brotes del periostio. Las arterias metafisarias tienen su origen en los vasos del periostio que quedan incorporados en la metáfisis conforme el hueso aumenta su diámetro.

a la nutrición misma del hueso, los conductos de Volkmann proveen la vía de entrada principal para los vasos que atraviesan el tejido óseo compacto. Los vasos sanguíneos más pequeños se introducen en los conductos de Havers, que contienen una arteriola y una vénula o un solo capilar. Una menor irrigación proviene de los vasos del periostio, que suelen irrigar sólo la porción más externa del tejido óseo compacto (v. fig. 8-5). El tejido óseo carece de vasos linfáticos; solo el periostio posee drenaje linfático.

Hueso inmaduro

El tejido óseo que se forma primero en el esqueleto de un feto en desarrollo se llama **hueso inmaduro.** Difiere del hueso maduro en varios aspectos (fig. 8-6):

- El hueso inmaduro no exhibe aspecto laminillar organizado. Por la disposición de sus fibras colágenas, esta variedad ósea se denomina no laminillar. El hueso **no laminillar** también se conoce como **hueso entretejido** o hueso fasciculado debido a la disposición entrelazada de las fibras colágenas.
- El hueso inmaduro contiene una cantidad relativamente mayor de células por unidad de volumen que el hueso maduro.
- Las células del hueso inmaduro tienen la tendencia a distribuirse en forma aleatoria, mientras que en el hueso maduro las células se orientan con su eje mayor paralelo a las laminillas.
- La matriz del hueso inmaduro posee más sustancia fundamental que la del hueso maduro. La matriz del tejido óseo inmaduro se tiñe mejor con la hematoxilina, mientras que la matriz del hueso maduro se tiñe más intensamente con la eosina.

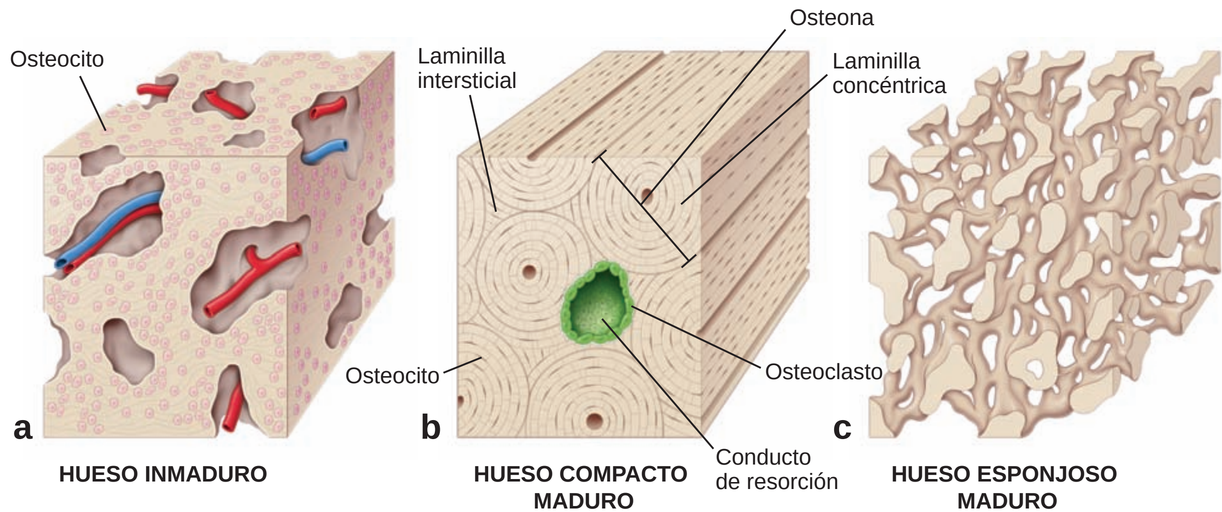


FIGURA 8-6 ▲ Diagrama de hueso inmaduro, maduro y esponjoso. a. Los huesos (entretejido) inmmaduros no tienen un aspecto laminar organizado debido a la disposición de entrelazado de las fibras colágenas. Las células tienden a distribuirse al azar. **b.** Las células del hueso compacto maduro se disponen siguiendo una forma circular que refleja la estructura laminillar del sistema de Havers. Los conductos de resorción del hueso maduro están revestidos por osteoclastos (en el corte de conos) y tienen sus ejes longitudinales orientados en la misma dirección que los conductos de Havers. **c.** El hueso esponjoso maduro representa una malla de cordones (espículas de anastomosis delgadas del tejido óseo). Los espacios dentro de la malla son continuos y, en un hueso vivo, están ocupados por la médula ósea.

Si bien no resulta obvio en cortes histológicos típicos (fig. 8-7), el hueso inmaduro no se mineraliza completamente desde el inicio, en tanto que el hueso maduro sufre una mineralización prolongada. La mineralización secundaria del hueso maduro es evidente en las microrradiografías de preparados obtenidos por el método de desgaste, en las cuales se observa que los sistemas de Havers más recientes están menos mineralizados que los más antiguos (v. fig. 8-25).

El hueso inmaduro se forma con una rapidez mayor que el maduro. Si bien el hueso maduro es claramente la principal forma ósea en el adulto y el hueso inmaduro es el tipo de hueso más importante en el feto, en el adulto suelen aparecer

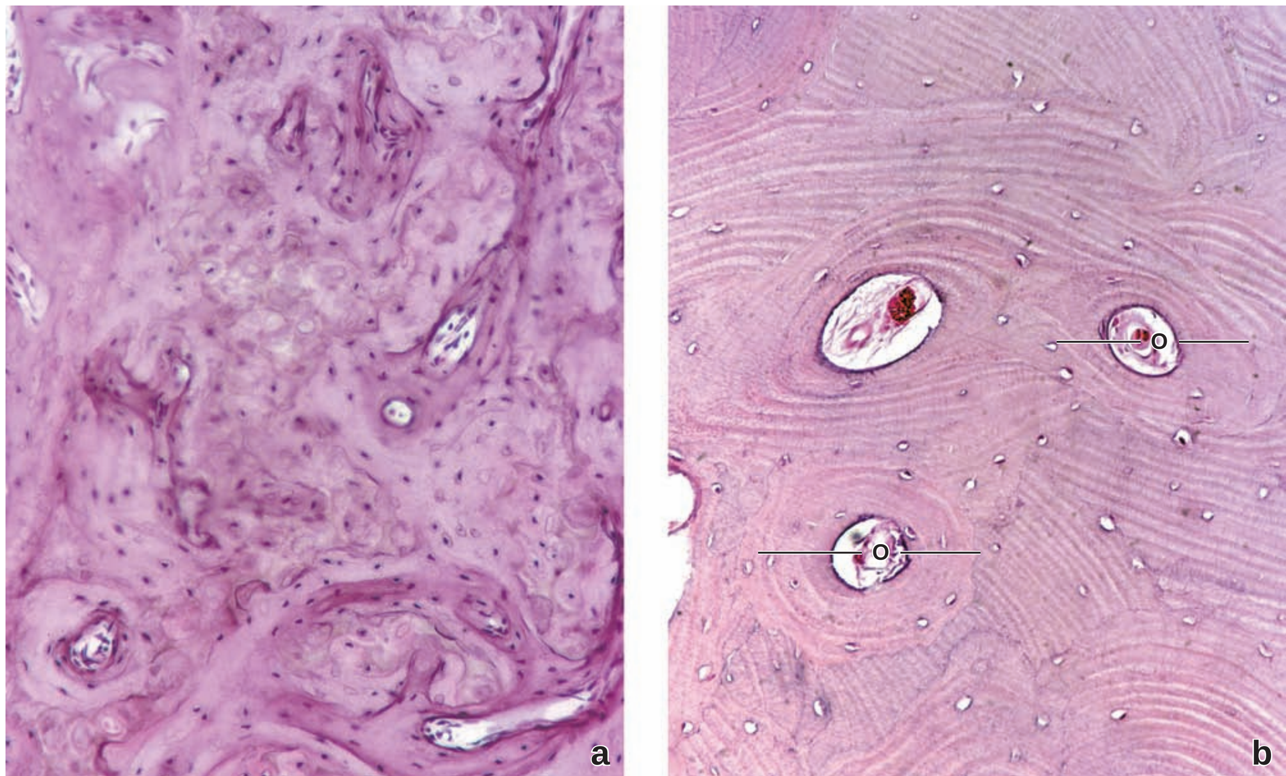


FIGURA 8-7 ▲ Fotomicrografías de huesos inmaduro y maduro descalcificados. a. Hueso inmaduro descalcificado, teñido con H&E, en donde se ve la relación de las células con la matriz extracelular. El hueso inmaduro tiene más células y la matriz no se organiza en laminillas osteónicas. 130 X. **b.** En este corte transversal de hueso compacto maduro descalcificado teñido con H&E aparecen varias osteonas (O) con laminillas concéntricas. Los conductos de Havers contienen vasos sanguíneos, nervios y tejido conjuntivo. Los osteocitos experimentan una retracción considerable durante la preparación de muestras de rutina, dejando al descubierto las lagunas vacías con un pequeño núcleo adherido a sus paredes. El hueso maduro tiene menos osteocitos por unidad de volumen que el hueso inmaduro. Cabe destacar la presencia de laminillas intersticiales entre las osteonas vecinas. 160 X.

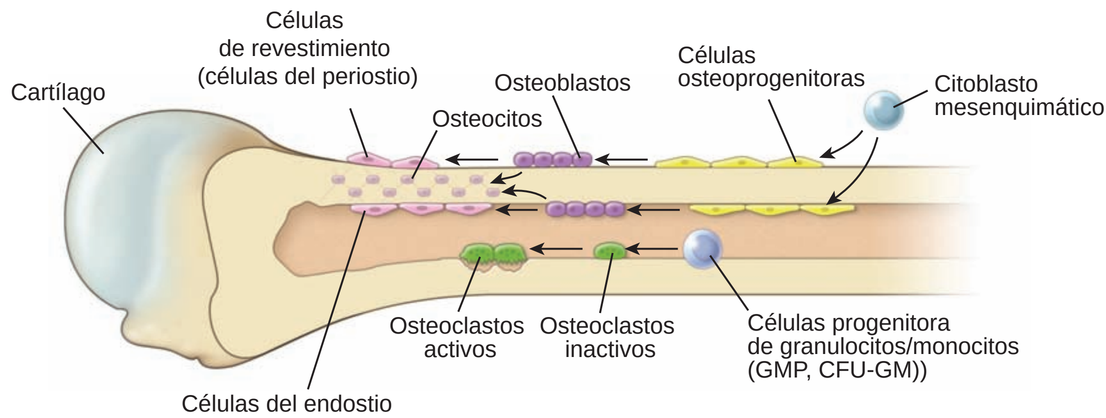
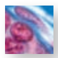


FIGURA 8-8 ▲ Representación esquemática de las células asociadas con el hueso. Todas las células, excepto los osteoclastos, se originan en las células madre mesenquimatosas, que se diferencian en células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos y, finalmente, células de revestimiento óseo. Las células de revestimiento óseo que están sobre las superficies externas del hueso son parte del periostio, de ahí la denominación de ***células del periostio***. Las células de revestimiento óseo ubicadas en las superficies internas en general se denominan células del endostio. Debe tenerse en cuenta que las células osteoprogenitoras y las células de revestimiento óseo tienen un aspecto microscópico similar y suele ser difícil distinguir unas de otras. Los osteoclastos se originan a partir de células progenitoras hematopoyéticas, que se diferencian en células de resorción ósea. Los detalles específicos de la diferenciación de osteoclastos se ilustran en la figura 8-15.

regiones de tejido óseo inmaduro, en especial donde el hueso se está remodelando. Es común encontrar hueso inmaduro en los alvéolos dentarios de la cavidad bucal del adulto y en los sitios donde los tendones se insertan en los huesos. El hueso inmaduro de los alvéolos dentarios es el que hace posible las correcciones ortodónticas incluso en los adultos.



CÉLULAS DEL TEJIDO ÓSEO

Como ya se mencionó, los tipos celulares que existen en el tejido óseo son cinco: células osteoprogenitoras, osteoblastos, osteocitos, células de revestimiento óseo y osteoclastos. Con excepción del osteoclasto, cada una de estas células puede considerarse como una forma diferenciada del mismo tipo de célula básica (fig. 8-8). Cada una sufre una transformación desde una forma más inmadura a una forma más madura en relación con la actividad funcional (crecimiento óseo). En contraste, el osteoclasto se origina a partir de una línea celular diferente y actúa en la resorción ósea, una actividad asociada con el remodelado de los huesos.

Células osteoprogenitoras

La célula osteoprogenitora se deriva de células madre mesenquimatosas.

La **osteogénesis**, es el proceso de formación del hueso nuevo, lo cual es esencial para la función ósea normal. Se requiere una población de **células osteoprogenitoras** renovables (células precursoras de osteoblastos) que son sensibles a los estímulos moleculares que las transforman en células formadoras de tejido óseo. Las células osteoprogenitoras derivan de **células madre mesenquimatosas** de la médula ósea que tienen el potencial de diferenciarse en diferentes tipos celulares, incluidos fibroblastos, osteoblastos, adipocitos, condrocitos y células musculares. El factor clave que desencadena la diferenciación de las células osteoprogenitoras es un factor de transcripción llamado factor **fijador central alfa 1 (CBFA1** = *core binding factor alpha-1*) o **factor de transcripción 2 relacionado con runt (RUNX2)**. Esta proteína impulsa la expresión de genes que son característicos del fenotipo del os-

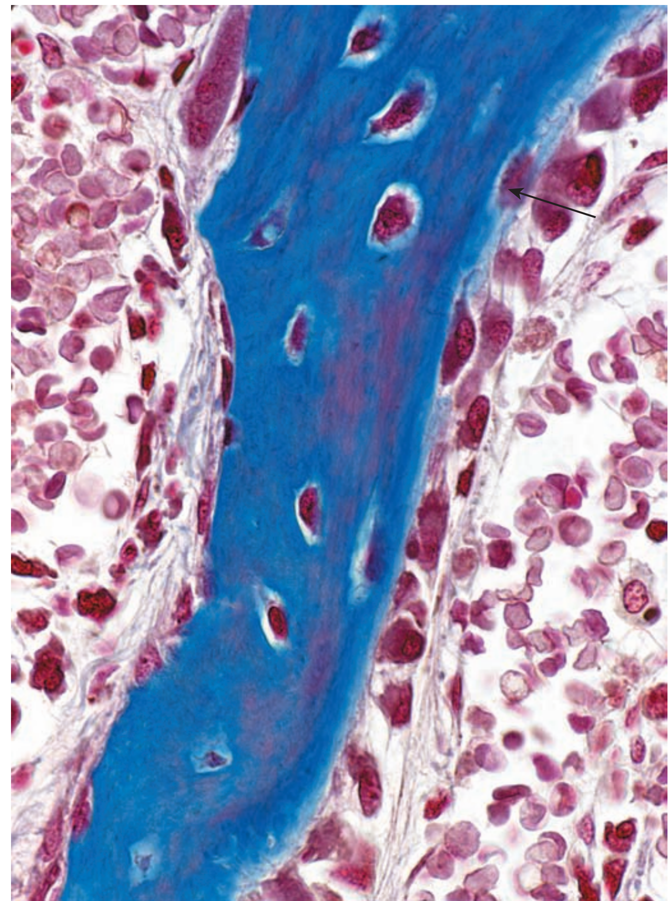


FIGURA 8-9 ▲ Fotomicrografía de una espícula ósea en crecimiento teñida con la técnica de Mallory-Azan. Los osteocitos están incluidos en la matriz ósea de la espícula, que se ha teñido de azul oscuro. Estas células son metabólicamente activas y depositan la matriz ósea no mineralizada (osteoide). Varios osteoblastos están alineados sobre la superficie derecha de la espícula. Entre estas células y la espícula del tejido óseo calcificado, hay una delgada capa de osteoide que se tiñe de azul pálido. Este es el material de matriz no calcificado que producen los osteoblastos. Una de las células (*flecha*) está prácticamente rodeada por el osteoide que ha producido; por tanto puede llamarse osteocito. En la superficie izquierda de la espícula, del lado en el que ella no crece, hay osteoblastos inactivos. Estas células tienen núcleos aplanados y un citoplasma adelgazado. 550 X.

teoblasto. Los IGF-1 e IGF-2 estimulan la proliferación de las células osteoprogenitoras y la diferenciación en los osteoblastos. Como se mencionó en la página 222, las proteínas morfogénicas óseas (BMP) también desempeñan un papel en la diferenciación de los osteoblastos. Estudios clínicos recientes, han demostrado que la estimulación con pulsos electromagnéticos han sido beneficos en la curación de fracturas óseas debido a un aumento en la regeneración del tejido óseo. Este efecto está relacionado con el aumento de la diferenciación de las células osteoprogenitoras después de la estimulación con un campo electromagnético. En el futuro, esta técnica puede ser explorada como una estrategia eficiente en la ingeniería de tejidos para tratar defectos óseos en el cráneo, el cuello y la columna vertebral.

La célula osteoprogenitora es una célula en reposo que puede transformarse en un osteoblasto y secretar matriz ósea.

Las **células osteoprogenitoras** se encuentran en las superficies externa e interna de los huesos y también pueden residir en el sistema microvascular que irriga el tejido óseo. Desde el punto de vista morfológico, comprenden las **células del periostio** que forman la capa más interna del periostio y las **células del endostio** que revisten las cavidades medulares, los conductos osteonales (de Havers) y los conductos perforantes (de Volkmann). En los huesos en crecimiento, las células osteoprogenitoras aparecen aplanadas o escamosas un tanto pálidas, con un núcleo alargado u ovoide y un citoplasma acidófilo o ligeramente basófilo. Las fotomicrografías electrónicas permiten perfiles de retículo endoplásmico rugoso (RER) y ribosomas libres, así como un pequeño aparato de Golgi y otros orgánulos.

Osteoblastos

El osteoblasto es la célula formadora de hueso diferenciada que secreta la matriz ósea.

Al igual que sus parientes cercanos, el fibroblasto y el condroblasto, el **osteoblasto** es una célula secretora versátil que conserva la capacidad de dividirse. Secreta tanto el colágeno tipo I (que constituye el 90 % de la proteína ósea) como las

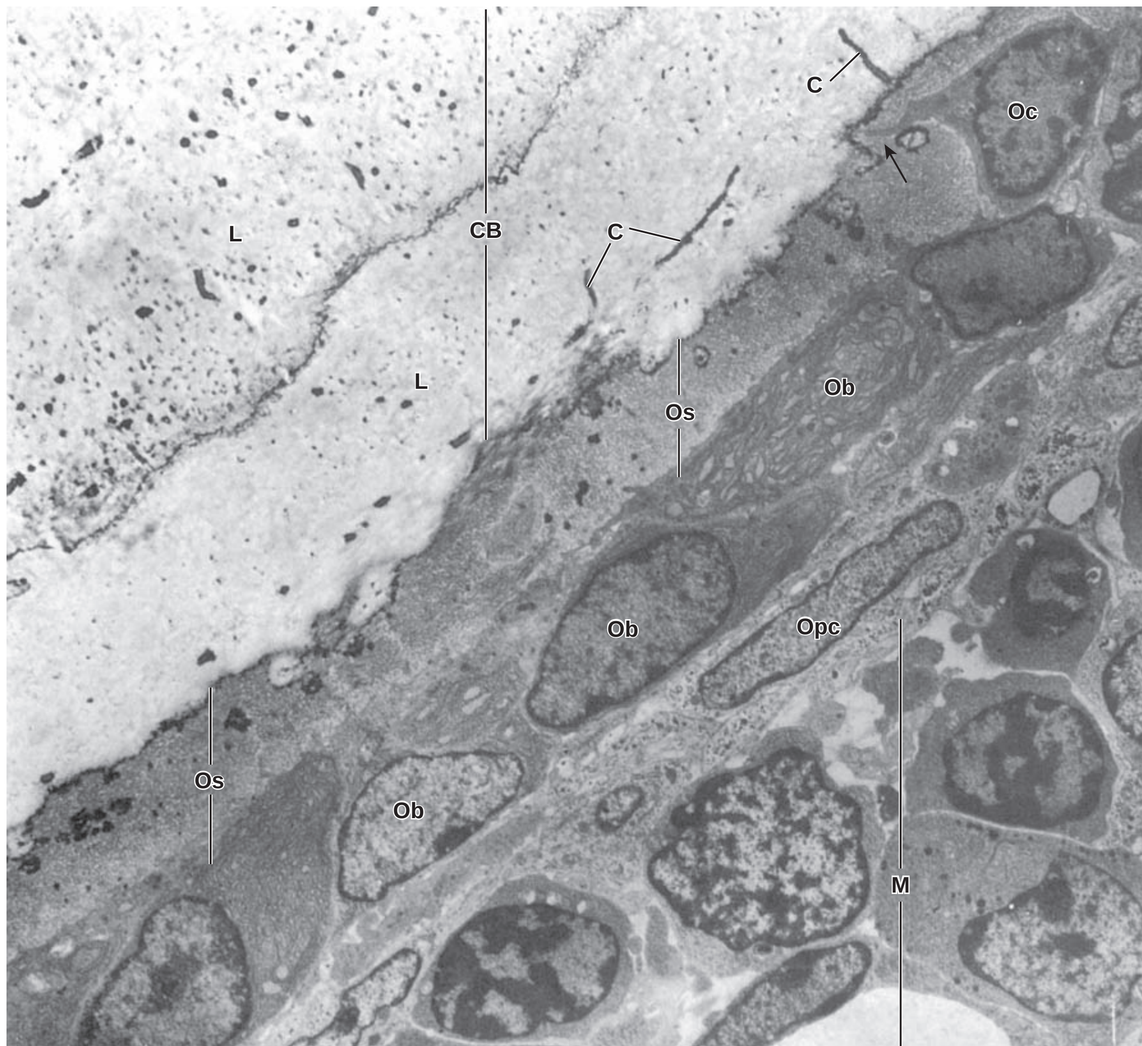


FIGURA 8-10 ▲ Fotomicrografía electrónica de formación ósea activa. Esta fotomicrografía electrónica muestra una superficie de crecimiento similar a la de la espícula ósea de la fotomicrografía precedente (fig. 8-9). En el ***ángulo inferior derecho*** se ve la cavidad medular ***(M)*** con sus células sanguíneas en desarrollo. Entre la médula y los osteoblastos ***(Ob)*** son visibles las células osteoprogenitoras ***(Opc)***, que tienen un núcleo alargado u ovoide. Los osteoblastos aparecen alineados a lo largo de la porción de crecimiento del hueso, que está cubierta por una capa de osteoide ***(Os)***. En esta misma región, una de las células ***(ángulo superior derecho)*** incluida en el osteoide exhibe una prolongación pequeña ***(flecha)***. Esta célula, por estar completamente rodeada de osteoide, ahora puede llamarse osteocito ***(Oc)***. El resto de la fotomicrografía ***(arriba a la izquierda)*** muestra la matriz ósea calcificada ***(CB)***. Dentro de la matriz hay canalículos ***(C)*** que contiene evaginaciones de osteocitos. El límite de las dos laminillas óseas contiguas ***(L)*** formadas previamente se ve como una línea oscura irregular. 9 000 X.

proteínas de la matriz ósea, que constituyen la matriz no mineralizada inicial, llamada **osteoide**. Las proteínas de la matriz ósea producidas por el osteoblasto incluyen **proteínas fijadoras de calcio** como la osteocalcina y la osteonectina, las **glucoproteínas multiadhesivas** como las sialoproteínas óseas (BSP 1 [osteopontina] y BSP 2), la trombospondina, **proteoglucanos** y sus agregados y la **fosfatasa alcalina (ALP)**. Las concentraciones de ALP y de osteocalcina en circulación sanguínea se utilizan en clínica como marcadores de la actividad de los osteoblástos.

El osteoblasto también es responsable de la calcificación de la matriz ósea. Parece que el proceso de calcificación es iniciado por el osteoblasto mediante la secreción hacia la matriz de pequeñas **vesículas matriciales,** de entre 50 nm a 250 nm de diámetro limitadas por la membrana. Las vesículas contienen gran cantidad de ALP y se secretan activamente sólo durante el período en el que la célula produce la matriz ósea. La función de estas vesículas se comenta más adelante en este capítulo (pág. 260).

Los osteoblastos se reconocen con el microscopio óptico por su forma cuboide o poliédrica y su distribución monoestratificada en la superficie donde se está formando tejido óseo (fig. 8-9). La matriz recién sintetizada no es inmediatamente calcificada.

Apenas se tiñe, si es que lo hace, en comparación con la matriz madura mineralizada, que es teñida fuertemente por la eosina. Debido a esta propiedad de tinción de la matriz recién formada, los osteoblastos parecen estar separados del hueso por una banda clara. Esta banda representa al osteoide, la matriz no mineralizada.

El citoplasma de los osteoblastos es notablemente basófilo, y el aparato de Golgi, debido a su tamaño, a veces se observa como una región clara junto al núcleo. Con la técnica del ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS) en el citoplasma se descubren pequeños gránulos y con las técnicas histoquímicas adecuadas puede detectarse una reacción intensa de ALP asociada con la membrana celular.

En contraste con los osteoblastos secretores que se ven donde hay depósito activo de matriz, los osteoblastos inactivos son células aplanadas que revisten la superficie ósea. Estas células se parecen a las células osteoprogenitoras. Los osteoblastos responden a estímulos mecánicos para mediar los cambios en el crecimiento óseo y el remodelado de los huesos. A medida que se deposita la matriz osteoide, el osteoblasto queda finalmente rodeado por ella y, por lo tanto, se convierte en un osteocito.

No todos los osteoblastos se designan para convertirse en osteocitos. Sólo del 10 % al 20 % de los osteoblastos se diferencian en osteocitos. Otros se transforman en células inactivas y se convierten en células de revestimiento del endostio o periostio (v. fig. 8-8.); no obstante, la mayoría de los osteoblastos sufren apoptosis.

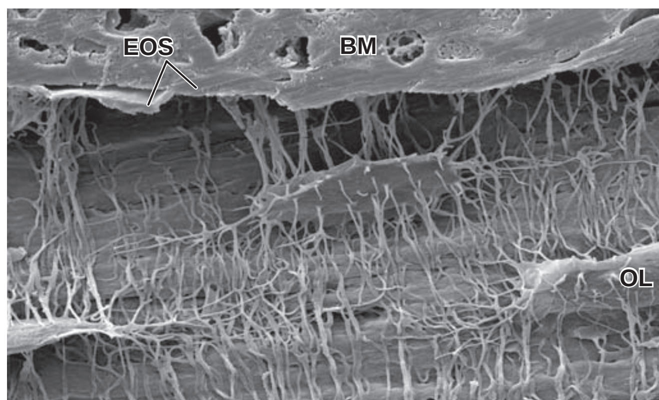


FIGURA 8-11 ▲ Lagunas de osteocitos con una extensa red de canalículos. Esta fotomicrografía electrónica de barrido de un preparado de hueso, incluido en resina con la técnica de grabado ácido, de un ratón de cuatro meses de edad, muestra una red de canalículos que interconecta tres lagunas de osteocitos (*OL*) y células del endostio. En este método, la resina llena los espacios de la laguna de osteocitos, de canalículos, de osteoides y de medula ósea pero no penetra la matriz mineralizada ósea. Se suele utilizar ácido fosfórico para eliminar el mineral, lo que permite obtener un molde de resina. En la parte ***superior*** de la imagen se observan células de médula ósea (*BM*) que están separadas del tejido óseo por el endostio (EOS). 2 000 X. (Gentileza de la Dra. Lynda Bonewald).

Las evaginaciones de los osteoblastos están en contacto con las de otros osteoblastos y osteocitos por medio de uniones de hendidura.

Con el microscopio electrónico se ve que los osteoblastos poseen evaginaciones citoplasmáticas muy delgadas que se introducen en el osteoide producido por la célula y entran en contacto con las evaginaciones similares de osteocitos vecinos mediante uniones de hendidura. Esta formación inicial de uniones entre un osteoblasto y los osteocitos contiguos (como así también entre los osteoblastos contiguos) permite que las células vecinas dentro del tejido óseo se comuniquen.

El citoplasma del osteoblasto se caracteriza por una gran cantidad de RER y ribosomas libres (fig. 8-10). Esto concuerda con su basofilia en la microscopia óptica, como así también con su función en la síntesis de colágeno y proteoglucanos para la matriz extracelular. En el aparato de Golgi y en regiones del citoplasma, hay muchas vesículas con un contenido que consiste, según se presume, en precursores de la matriz. Estas vesículas corresponden a los gránulos PAS positivos vistos en la microscopia óptica. Las vesículas matriciales, también producidas por el osteoblasto, parecen originarse por un mecanismo diferente, que consiste en la separación de evaginaciones esféricas de la membrana plasmática que quedan libres en la matriz. Otros orgánulos celulares incluyen mitocondrias en forma de bastón abundantes y cuerpos densos y lisosomas ocasionales.

Osteocitos

El osteocito es la célula ósea madura y está rodeada por la matriz ósea que secretó previamente como osteoblasto.

Una vez que el osteoblasto queda totalmente rodeado por el osteoide o matriz ósea cambia su nombre a osteocito (v. fig. 8-9). El proceso de transformación de los osteoblastos en osteocitos abarca unos tres días. Durante este tiempo, el osteoblasto produce una gran cantidad de matriz extracelular (casi tres veces su propio volumen celular), reduce su volumen en casi un 70 % en comparación con el volumen original del osteoblasto, disminuye el tamaño y la cantidad de orgánulos y desarrolla largos procesos celulares que se irradian de su cuerpo celular. Cada osteocito desarrolla en promedio alrededor de 50 procesos celulares. Después de la mineralización de la matriz ósea, cada osteocitos ocupa un espacio, o **laguna**,

que se adapta a la forma de la célula. Los osteocitos extienden sus evaginaciones citoplasmáticas a través de los **canalículos** en la matriz (fig. 8-11). Se comunican mediante estas evaginaciones con los osteocitos vecinos y las células de revestimiento óseo, a través de las **uniones de hendidura** formadas por la familia de conexinas que se expresan en el tejido óseo. Los osteocitos también pueden comunicarse en forma indirecta con los osteoblastos, las células endoteliales del sistema vascular de la médula ósea, los pericitos de los vasos sanguíneos y con otras células distantes a través de la expresión de diversas moléculas de señal, como el óxido nítrico y los transportadores de glutamato. Además de la comunicación típica célula a célula (uniones de hendidura que se comentaron en el cap. 5, pág. 143 a 146), los procesos de osteocitos contienen **hemiconductos** (la mitad sin contraparte de los conductos de uniones de hendidura) que proporcionan comunicación entre las células y la matriz extracelular.

En los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) los canalículos y sus evaginaciones no se logran observar. En cambio, en los preparados de hueso realizado con el método de desgaste, los canalículos son muy visibles (lámina 11, pág. 265). Los osteocitos son generalmente más pequeños que sus precursores por la cantidad reducida de citoplasma perinuclear. Con frecuencia, en los preparados microscópicos de rutina la célula está muy distorsionada por la retracción y otros artefactos, producto de la descalcificación de la matriz antes de realizar los cortes del hueso. En estos casos, el núcleo puede ser el único elemento característico observable. En muestras bien conservadas, los osteocitos exhiben menos basofilia citoplasmática que los osteoblastos, pero son pocos los detalles adicionales que pueden verse (lámina 12, pág. 267).

Los osteocitos son células metabólicamente activas y multifuncionales que responden a las fuerzas mecánicas aplicadas al hueso.

En el pasado, los osteocitos se consideraban células pasivas responsables únicamente del mantenimiento de la matriz ósea. Descubrimientos recientes muestran que los osteocitos son células metabólicamente activas y multifuncionales. Intervienen en el proceso de **mecanotransducción**, en el cual estas células responden a las fuerzas mecánicas aplicadas al hueso. La disminución de los estímulos mecánicos (p. ej., inmovilidad, debilidad muscular, ingravidez en el espacio) provoca la pérdida ósea, mientras que el aumento de estos estímulos promueve la formación de hueso.

Debido a la poca flexibilidad ósea, las fuerzas mecánicas aplicadas (p. ej., al fémur o a la tibia durante la marcha) causan el flujo de líquido intersticial de los canalículos y lagunas hacia el lado comprimido del hueso. El movimiento del líquido intersticial a través del sistema canalicular genera un **potencial eléctrico transitorio (potencial de flujo)** en el momento en que se aplica la fuerza. El potencial de flujo abre los conductos de calcio dependientes del voltaje en las membra-

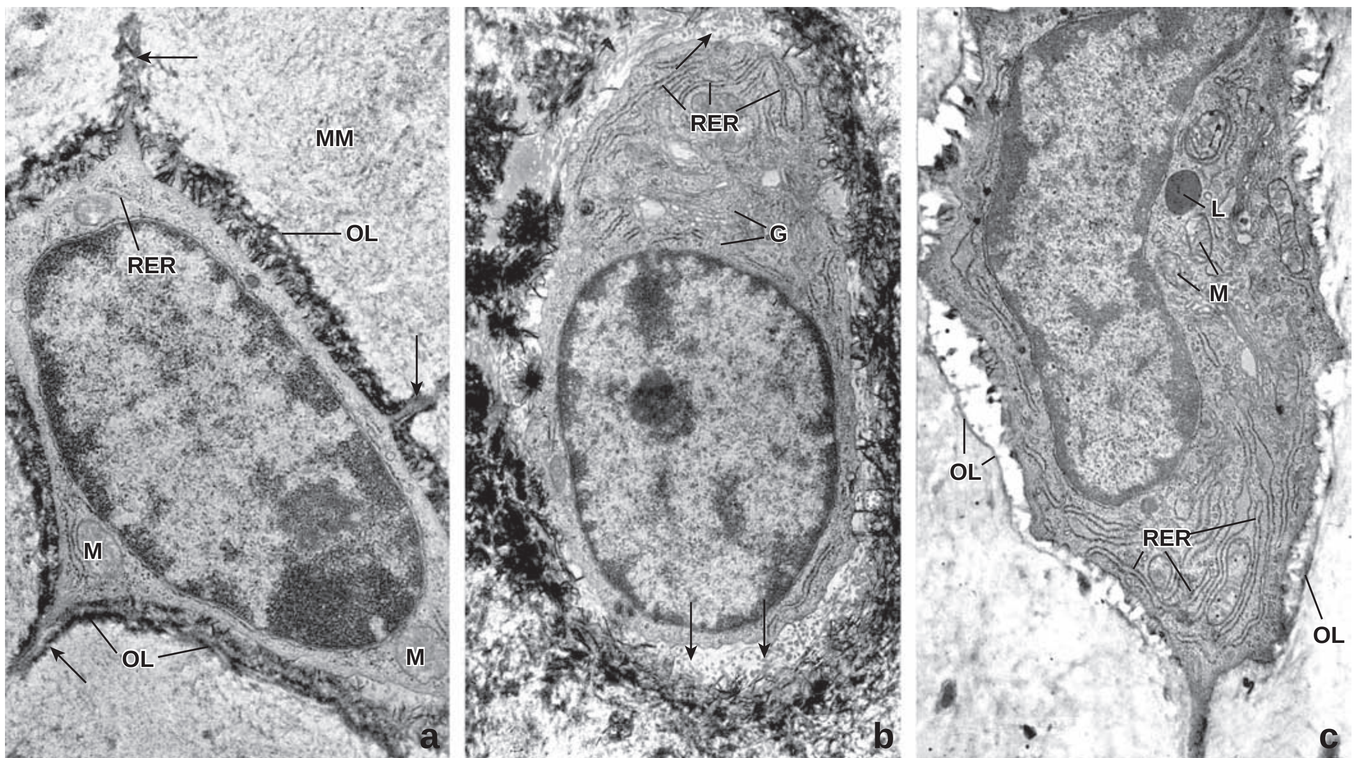


FIGURA 8-12 ▲ Fotomicrografías electrónicas de osteocitos en tres estados funcionales diferentes. a. Osteocito relativamente latente que sólo contiene unas pocas cisternas de RER y mitocondrias *(M)* escasas. La célula ocupa prácticamente toda la laguna en la que se encuentra; las flechas señalan los sitios donde las evaginaciones citoplasmáticas se extienden dentro de los canalículos. La mayor parte de los cristales de hidroxiapatita han desaparecido de la matriz, que habitualmente está mineralizada *(MM)*, pero todavía pueden verse algunos en el espacio pericelular. Los cristales de hidroxiapatita ocultan las otras sustancias del espacio pericelular. La banda oscura que marca los límites de la laguna es la lámina osmiófila *(OL)*. 25 000 X. **b.** Osteocito formativo que contiene más cantidad de RER y un aparato de Golgi *(G)* más grande. De igual importancia es la presencia de una pequeña cantidad de osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna. En el osteoide se ven las siluetas de fibrillas colágenas *(flechas)* aún no mineralizadas. La laguna de osteocitos formativos no está limitada por una lámina osmiófila. 25 000 X. **c.** Osteocito resolutivo que posee una cantidad abundante de RER, un gran aparato de Golgi, mitocondrias *(M)* y lisosomas *(L)*. El espacio pericelular carece de fibrillas colágenas y puede contener un poco de material floculento. La laguna de los osteocitos resortivos está limitada por una lámina osmiófila *(OL)* menos obvia. 25 000 X.

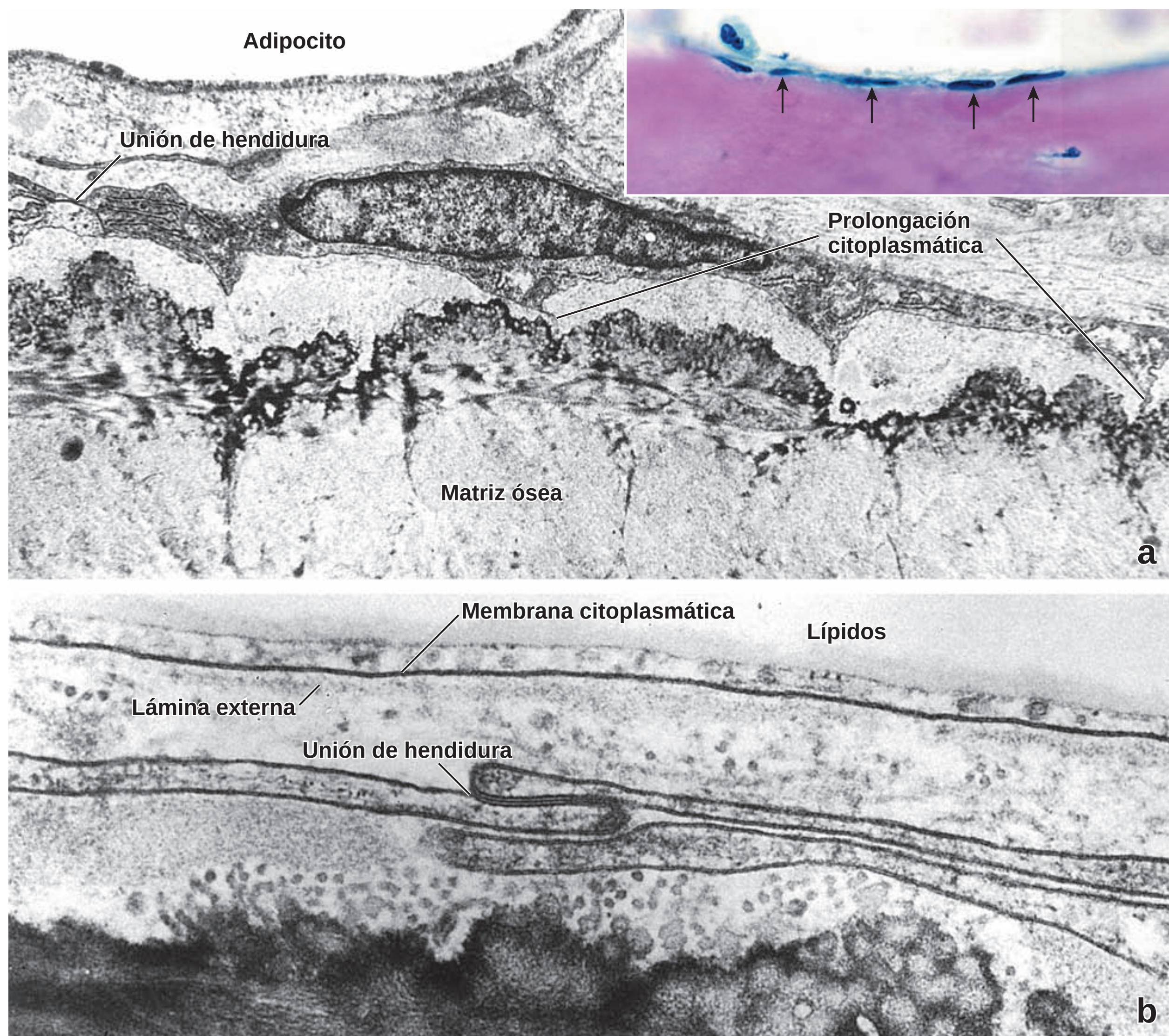


FIGURA 8-13 ▲ Fotomicrografías electrónicas de células de revestimiento óseo. a. El citoplasma de una célula de revestimiento óseo ubicada en la superficie de una trabécula de hueso maduro, está muy adelgazado y contiene poca cantidad de RER y ribosomas libres. Entre dos células contiguas se ve una unión de hendidura. Además, las evaginaciones citoplasmáticas que atraviesan la matriz ósea no mineralizada (osteoide) son muy visibles. En la foto también aparece un adipocito de la médula ósea. 8 900 X. (Reproducido con autorización de Miller SC, Bowman BM, Smith JM, Jee WS. Characterization of endosteal bone-lining cells from fatty marrow bone sites in adult beagles. Anat Rec 1980; 198: 163–173). **Rectángulo en color.** Fotomicrografía óptica de gran aumento de una trabécula ósea similar, teñida con H&E, que se muestra con fines de orientación. Las células de revestimiento óseo (células del endostio) en la superficie de la trabécula están señaladas por las ***flechas***. 350 X. **b.** Fotomicrografía electrónica de parte del citoplasma de dos células de revestimiento óseo vistas con gran aumento. La unión de hendidura se ve bien en donde las dos células entran en contacto estrecho. En la parte superior de la foto aparece parte de un adipocito; son muy obvios sus lípidos, su delgado reborde de citoplasma, su membrana plasmática y su lámina externa. 27 000 X.

nas de los osteocitos, sobre las que fluye el líquido tisular. Los aumentos resultantes en el calcio intracelular, la adenosina trifosfato (ATP), la concentración de óxido nítrico y la síntesis de la prostaglandina E2 (PGE2), alteran la expresión de los genes *c-fos* y *cox-2* responsables de la formación de hueso. La fuerza de cizallamiento del flujo de líquido también induce la apertura de los hemiconductos que permiten la liberación de moléculas intracelulares acumuladas hacia el espacio extracelular de los canalículos. Además, la expresión del gen IGF-1 genera un aumento de la producción de si mismo, que promueve la conversión de células osteoprogenitoras en osteoblastos. Por lo tanto, las regiones óseas sobre las que se aplica más fuerza, son las que tendrán una mayor deposición de hueso nuevo. Estudios recientes indican una posible función del cilio primario para detectar el flujo de líquido intersticial dentro de la laguna. Al igual que en otras células, el osteocito también tiene cilios primarios (v. cap. 5, pág. 122-124 para más detalles de la estructura y su función) que pueden intervenir en la sensibilidad mecánica y la señalización molecular.

Un osteocito responde a una fuerza mecánica reducida al secretar **metaloproteinasas de la matriz (MMP).** El espacio vacío que rodea los osteocitos es el resultado de la degradación enzimática de la matriz ósea por las MMP. El aumento de la fuerza mecánica activa los mecanismos moleculares similares a los encontrados en los osteoblastos productores de matriz ósea. Por lo tanto, los osteocitos son responsables del remodelado reversible de su matriz ósea pericanalicular y perilagunar. Este proceso se denomina **remodelado osteocítico**.

Los osteocitos aparecen en estados funcionales diferentes durante el remodelado osteocítico de su microambiente perilagunar y pericanalicular.

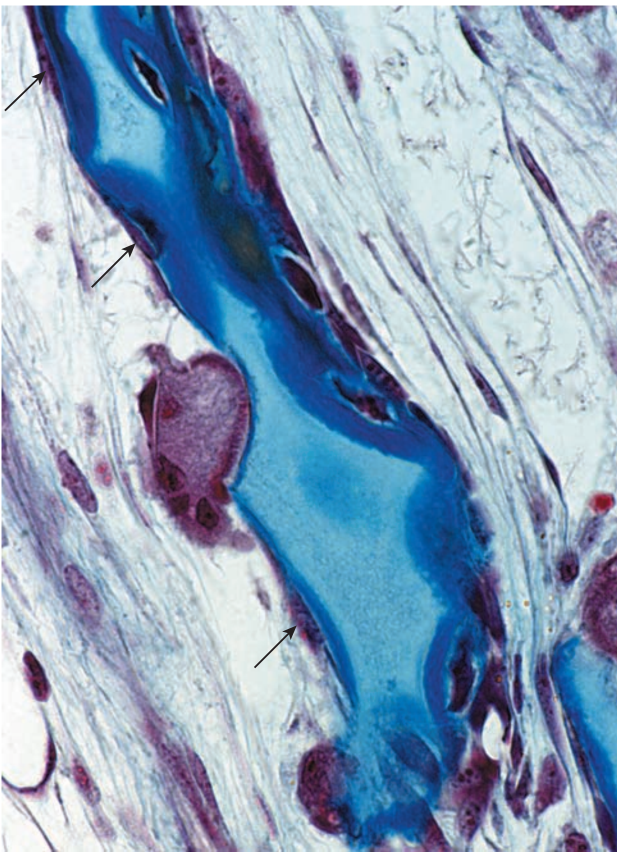


FIGURA 8-14 ▲ Fotomicrografía de un osteoclasto sobre una espícula ósea. En esta muestra teñida con la técnica de Mallory, puede verse una espícula de cartílago calcificado (*coloreada de azul pálido*) con una cubierta de tejido óseo (*teñido de azul oscuro*). Un osteoclasto en el lado izquierdo de la espícula ha reabsorbido tejido óseo y ahora está en una depresión (laguna de Howship) de la superficie espicular. La estrecha zona clara que hay entre el osteoclasto y la espícula corresponde al borde festoneado de la célula. Las flechas en la superficie que no crece señalan el citoplasma de las células de revestimiento óseo (células osteoprogenitoras) inactivas. Por el contrario, en el lado opuesto de la espícula se está formando tejido óseo, como lo delata la presencia de osteoblastos activos en la superficie y de osteocitos rodeados de matriz recién formada justo debajo. 550 X.

La microscopía electrónica ha revelado osteocitos en varios estados funcionales relacionados con el proceso de **remodelado osteocítico**. De hecho, existen indicios histológicos y microrradiológicos (aumento de las lagunas y disminución de la radiodensidad) acerca de la capacidad de los osteocitos para remodelar la matriz ósea circundante. Como se mencionó antes, los osteocitos pueden modificar su microambiente (el volumen de sus lagunas o el diámetro de sus canalículos) en respuesta a estímulos ambientales. Dado que el área de superficie de las lagunas y canalículos dentro del hueso es varias veces más grande que el área de superficie del hueso mismo, la eliminación de cantidades minúsculas de matriz mineralizada por cada osteocito tendría efectos significativos sobre las concentraciones de calcio y fosfatos en la circulación.

Con el uso de microscopios electrónicos, se han identificado tres estados funcionales para los osteocitos, cada uno de ellos con una morfología característica:

- **Osteocitos latentes**, que tienen escasez de RER y un aparato de Golgi muy reducido (fig. 8-12a). Una lámina osmiofílica que representa la matriz madura calcificada es vista cercanamente opuesta a la membrana celular.
- **Osteocitos formativos**, que exhiben indicios de formación de matriz y presentan ciertas características similares a las de los osteoblastos. Por consiguiente, el RER y el aparato de Golgi son más abundantes y se observa osteoide en el espacio pericelular dentro de la laguna (fig. 8-12b).
- **Osteocitos resortivos**, al igual que los osteocitos formativos contienen una gran cantidad de cisternas del retículo endoplásmico y un aparato de Golgi bien desarrollado. Además, los lisosomas son bien visibles (fig. 8-12c). La degradación ósea por las MMP secretadas por los osteocitos de resorción, antes se llamaba **osteólisis osteocítica**. El concepto actual de remodelado osteocítico es que la función lítica de los osteocitos es responsable de la homeostasis del calcio y de los iones fosfato.

Los osteocitos son células de larga vida y su muerte podría atribuirse a la apoptosis, a la degeneración/necrosis, a la senescencia (vejez) o a la actividad de remodelado óseo por los osteoclastos. La **vida media natural de los osteocitos** en los seres humanos se estima en alrededor de **10 años a 20 años**. El porcentaje de osteocitos muertos en el hueso aumenta con la edad, desde el 1 % al nacer hasta el 75 % en la octava década de la vida. Se plantea la hipótesis de que cuando la edad de un individuo excede el límite superior de la vida útil de los osteocitos, estas células pueden morir (senescencia) y sus lagunas y canalículos pueden llenarse con tejido mineralizado.

Células de revestimiento óseo

Las células de revestimiento óseo derivan de los osteoblastos y tapizan el tejido óseo que no se está remodelando.

En los sitios en los que no se está produciendo remodelado del tejido óseo, las superficies óseas están revertidas por una capa de células aplanadas con poco citoplasma y escasos orgánulos más allá de la región perinuclear (fig. 8-13a). Estas células se llaman simplemente **células de revestimiento óseo**. Las células de revestimiento óseo ubicadas en las superficies externas del hueso reciben el nombre de **células del periostio** y las que tapizan las superficies internas con frecuencia se denominan **células del endostio** (v. fig. 8-8). En los sitios donde las evaginaciones de las células de revestimiento óseo entran en contacto entre sí hay uniones de hendidura.

Las células revestimiento óseo constituyen una población celular que deriva de los osteoblastos. Se cree que intervienen en el mantenimiento y el soporte nutricional de los osteocitos incluidos en la matriz ósea subyacente y que regulan el movimiento del calcio y el fosfato desde y hacia el hueso. Estas nociones provienen de la observación de que los procesos celulares de las células de revestimiento óseo se extienden dentro de los canalículos del hueso contiguo (v. fig. 8-13b) y se comunican por medio de uniones de hendidura con las evaginaciones de los osteocitos. En estos aspectos, las células de revestimiento óseo se parecen un poco a los osteocitos.

Osteoclastos

La función del osteoclasto es la resorción ósea.

Los osteoclastos son células multinucleadas grandes que aparecen en los sitios donde ocurre la resorción ósea. Están apoyados directamente sobre la superficie ósea en proceso de resorción (fig. 8-14). Como resultado de la actividad de los

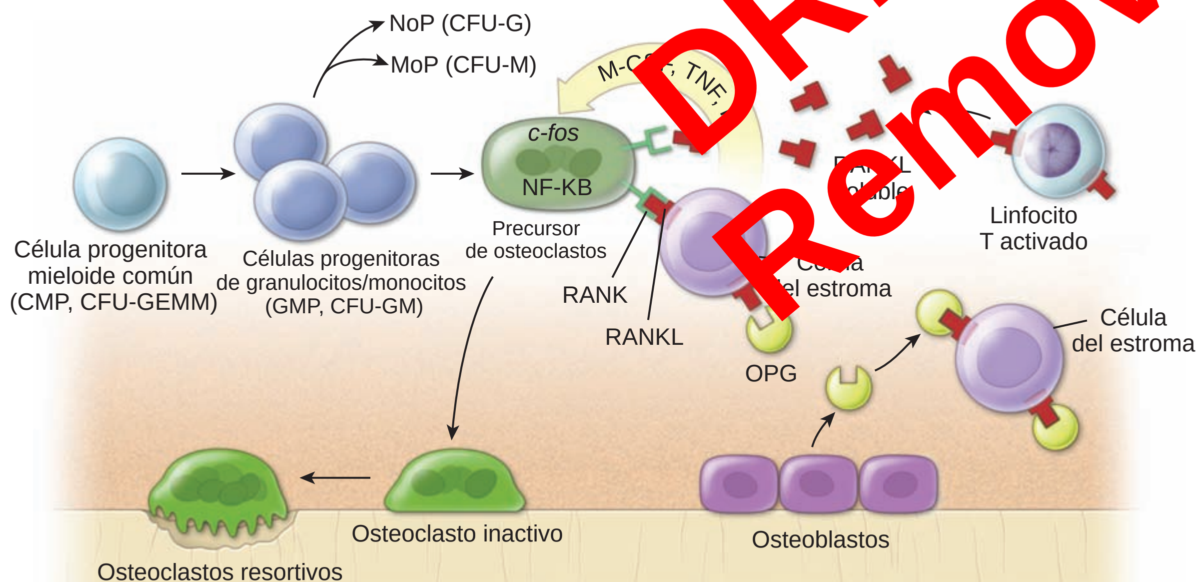


FIGURA 8-15 ▲ El origen de los osteoclastos. Los osteoclastos derivan de la fusión de *células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP, CFU-GM)*, que provienen a partir de células progenitoras mieloides comunes multipotenciales *(CMP, CFU-GEMM)*. Las células GMP también dan origen a los linajes de granulocitos y monocitos en la forma de células progenitoras de neutrófilos *(NoP, CFU-G)* y progenitoras de los monocitos *(MoP, CFU-M)*. La formación de osteoclastos se produce en asociación estrecha con las células del estroma de la médula ósea, que secretan el factor estimulante de colonias de monocitos *(M-CSF)*, factor de necrosis tumoral *(TNF)* y varias interleucinas *(IL)*. Los precursores del osteoclastos expresan c-fos, NFκB y moléculas receptoras llamadas RANK *(receptor activador del factor nuclear κB)*. La señal generada por la interacción del receptor RANK con la *molécula ligando de RANK (RANKL)* es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. Durante la inflamación, los linfocitos T producen moléculas RANKL tanto solubles como unidas a la membrana, lo que aumenta la resorción ósea. La *osteoprotegerina (OPG)* puede bloquear estos mecanismos. Debe tenerse en cuenta que los linfocitos T activados pueden estimular la formación de osteoclastos mediante la producción de moléculas RANKL tanto unidas a la membrana como solubles.

osteoclastos, se forma una excavación llamada **laguna de resorción (laguna de Howship)** que se puede observar en el hueso directamente bajo el osteoclasto. La célula no sólo es visible por su gran tamaño, sino también por su notable acidofilia. También exhibe una reacción histoquímica intensa para la fosfatasa ácida debido a los numerosos lisosomas que contiene. Una de estas enzimas, la **fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP)**, que pesa 35 kDa y contiene hierro, se utiliza en clínica como un indicador de la actividad y diferenciación de los osteoclastos.

Los osteoclastos derivan de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares bajo el efecto de múltiples citocinas.

A diferencia de lo que se creía antes, los **osteoclastos** no están relacionados con los osteoblastos. Derivan de la fusión de células progenitoras hematopoyéticas mononucleares, **células progenitoras de granulocitos/macrófagos (GMP, CFU-GM)** que dan origen a los linajes de granulocitos y de monocitos (v. fig. 10-19). La formación de osteoclastos se produce en asociación estrecha con las células del estroma de la médula ósea. Estas células secretan citocinas esenciales para la diferenciación, tanto de los osteoclastos como de los macrófagos, a partir de células progenitoras GMP, que incluyen el factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), el TNF y varias interleucinas. En un principio, las células predestinadas a convertirse en osteoclastos (precursores osteoclásticos) expresan dos importantes factores de transcripción, **c-fos y NFκB**; más tarde, una molécula receptora llamada **receptor activador del factor nuclear κ B (RANK)** se expresa en su superficie. El receptor RANK interactúa con la **molécula ligando de RANK (RANKL)** que se produce y se expresa en la superficie celular del estroma (fig. 8-15). El **mecanismo de señalización RANK-RANKL** es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. RANK-RANKL es esencial para la diferenciación y maduración de los osteoclastos. De modo alternativo, durante la inflamación, los linfocitos T activados pueden producir moléculas de RANKL, tanto unidas a la membrana como solubles. Por lo tanto, los procesos inflamatorios pueden estimular la resorción ósea mediada por osteoclastos. Esta vía puede ser bloqueada por la **osteoprotegerina (OPG)**, que funciona como un receptor "señuelo" para RANKL. La falta de ligando disponible afecta el mecanismo de señalización de RANK-RANKL y actúa como un inhibidor poderoso de la formación de osteoclastos. Los osteoblastos son los productores principales de la OPG, que está regulada por muchos reguladores metabólicos óseos, como la IL-1, el TNF, el TGF-β y la vitamina D. La PGE2 es secretada por osteocitos estresados y estimula la producción de RANKL; sin embargo, los osteoblastos activos en la región de deposición ósea producen la OPG que inactiva el RANKL. Por lo tanto, las regiones donde los osteoblastos depositan hueso nuevo tendrán poca o ninguna actividad osteoclástica en contraste con las regiones circundantes con mayor actividad osteoclástica. Todas las sustancias que promueven el remodelado óseo por diferenciación de los osteoclastos y la resorción ósea actúan a través del sistema OPG/RANKL en la médula ósea. Tanto la OPG como el RANKL se detectan en una forma libre en la sangre y sus concentraciones pueden medirse con fines de diagnóstico y para monitorizar el tratamiento de muchas enfermedades óseas.

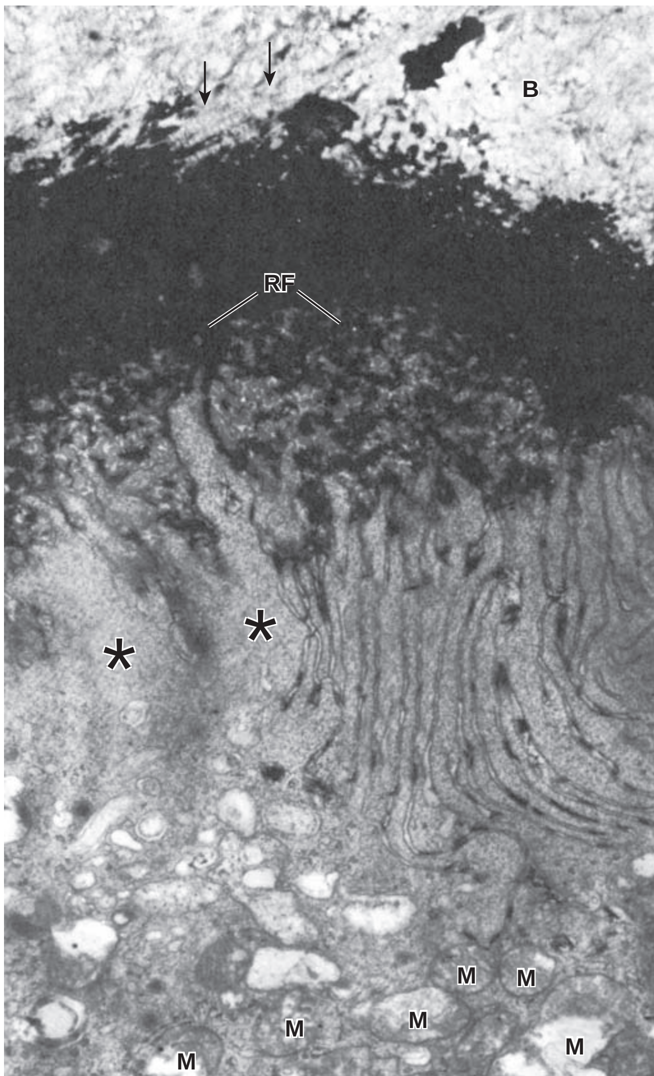


FIGURA 8-16 ▲ Fotomicrografía electrónica de un osteoclasto. Esta fotomicrografía muestra un segmento de la superficie de un hueso *(B)* y una porción de un osteoclasto que está en contacto estrecho con el tejido óseo que ha sufrido una digestión parcial. En el frente de resorción *(RF)* el osteoclasto exhibe numerosos repliegues de la membrana plasmática. Cuando se ve con el microscopio óptico, estos repliegues aparecen como un borde festoneado. Si el plano de corte es paralelo a los repliegues *(asteriscos)*, entonces se ve una amplia extensión de citoplasma no especializado. El citoplasma del osteoclasto contiene abundantes mitocondrias *(M)*, muchos lisosomas y un aparato de Golgi prominente, todos los cuales están vinculados desde el punto de vista funcional con la resorción y la degradación de la matriz ósea. En la parte superior de la foto se ven algunas de las fibrillas colágenas; las flechas señalan los sitios en los que son visibles las bandas transversales con una periodicidad de 68 nm. 10 000 X.

Los osteoclastos de formación reciente sufren un proceso de activación para convertirse en células capaces de realizar la resorción ósea.

El osteoclasto recién formado tiene que activarse para convertirse en una célula de resorción ósea. Durante este proceso, se torna muy polarizado. Cuando resorben hueso en forma activa, los osteoclastos exhiben tres regiones especializadas:

- **Borde festoneado**, que es la porción de la célula en contacto directo con el hueso. Contiene abundantes pliegues profundos de la membrana plasmática que forman estructuras del tipo de las microvellosidades y son responsables del aumento de la extensión de la superficie para la exocitosis de enzimas hidrolíticas y la secreción de protones por las bombas dependientes de ATP, al igual que para la endocitosis de los productos de degradación y los detritos óseos. El borde festoneado se tiñe con menos intensidad que el resto de la célula y, a menudo, aparece como una banda de luz contigua al hueso en el sitio de resorción (v. fig. 8-14). Con el microscopio electrónico, los cristales de hidroxiapatita de la matriz ósea se ven entre los procesos del borde festoneado (fig. 8-16). En el interior del borde festoneado y en las proximidades hay una gran cantidad de mitocondrias y lisosomas. Los núcleos se encuentran normalmente en el región de la célula más alejada de la superficie ósea. En esta misma región se ven cisternas de RER, abundantes dictiosomas del aparato de Golgi y muchas vesículas.
- **Zona clara** (zona de sellado), un perímetro de citoplasma en forma de anillo contiguo al borde festoneado que delimita la superficie ósea en resorción. En esencia, la zona clara es un compartimento a la altura del borde festoneado donde se produce la resorción y degradación de la matriz. Contiene abundantes microfilamentos de actina pero básicamente carece de otros orgánulos. Los microfilamentos de actina están dispuestos en una estructura en forma de anillo rodeada en ambos lados por proteínas fijadoras de actina, como la vinculina y la talina (fig. 8-17). La membrana plasmática a la altura de la zona clara contiene **moléculas de adhesión célula-matriz extracelular** que son responsables de proporcionar un sello hermético entre la membrana celular y la matriz ósea mineralizada. Varias clases de **receptores extracelulares** de integrinas (es decir, receptor $\alpha_v\beta_3$ para vitronectina, receptor $\alpha_2\beta_1$ para colágeno tipo I o receptor $\alpha_v\beta_1$ para vitronectina/fibrinógeno) contribuyen a mantener el sello hermético.
- **Región basolateral**, que interviene en la exocitosis del material digerido (v. fig. 8-17). Las vesículas de transporte que contienen material óseo endocitado y degradado a la altura del borde festoneado, se fusionan aquí con la membrana celular para liberar su contenido. Dentro de estas vesículas se ha encontrado TRAP, lo que indica su papel en la fragmentación del material incorporado por endocitosis.

Los osteoclastos resorben el tejido óseo mediante la liberación de protones e hidrolasas lisosómicas hacia el microambiente restringido del espacio extracelular.

Algunas, si no la mayoría, de las vesículas del **osteoclasto** son los lisosomas. Sus contenidos se liberan en el espacio extracelular de las hendiduras que hay entre los pliegues citoplasmáticos del borde festoneado, un claro ejemplo de **enzimas lisosómicas** que funcionan fuera de la célula. Una vez liberadas, estas enzimas hidrolíticas, que incluyen la **catepsina K** (una cisteína proteasa) y las **metaloproteinasas de la matriz**, degradan el colágeno y otras proteínas de la matriz ósea.

Sin embargo, antes de que pueda producirse la digestión, la matriz ósea tiene que descalcificarse a través de la acidificación de la superficie ósea, que inicia la disolución de la matriz mineral. El citoplasma del osteoclasto contiene **anhidrasa carbónica II**, la cual produce ácido carbónico (H_2CO_3) a partir de dióxido de carbono y agua. A continuación, el ácido car-

TABLA 8-1 **Reseña de las características de osteoblastos, osteocitos y osteoclastos.**

Características	Osteoblasto	Osteocito	Osteoclasto
Ubicación	Superficie ósea; cono de cierre de los conductos de resorción	Lagunas y canalículos de la matriz ósea	Superficie ósea; cono de corte de conductos de resorción
Porcentaje celular total en el hueso	>5 %	~95 %	>1 %
Función	Depósitos de la matriz ósea; inicia la mineralización mediante la liberación de vesículas matriciales	Mantiene la matriz ósea; detecta la tensión mecánica; regula la homeostasis de calcio y fosfato	Resorción ósea por hidrólisis enzimática de la matriz ósea mineralizada
Morfología celular	Células mononucleares, cúbicas o poligonales; citoplasma basófilo; Golgi negativo	Célula mononuclear pequeña y ovalada; citoplasma pálido; procesos celulares extensos	Célula multinuclear grande; citoplasma acidófilo; borde festoneado; laguna de Howship subyacente
Células precursoras	Célula osteoprogenitora	Osteoblasto	Células hematopoyéticas (GMP, CFU-GM)
Procesos de diferenciación/factores de transcripción	CBFA1 (RUNX2); IGF-1	Se desconocen los procesos de selección desde los osteoblastos	c-fos; NF-κB; señalización RANK-RANKL
Principales receptores hormonales/ reguladores	RANKL, receptores de PTH	RANKL, receptores de PTH	RANK, receptores de calcitonina; receptores de fosfatasa resistente al tartrato (TRAP)
Expectativa de vida	Semanas (~12 d)	Años (~10–20 a)	Días (~3 d)
Marcadores bioquímicos	Osteocalcina; sialoproteína ósea (BSP-2)	Proteína de la matriz de dentina 1 (DMP-1); podoplanina (proteína E11); esclerostina; factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF-23)	Fosfatasa resistente al tartrato (TRAP); catepsina K; metaloproteinasa matricial 9 (MMP-9)

CBFA1, factor fijador central alfa 1; *GMP/CFU-GM*, célula progenitora de granulocitos/macrófagos; *IGF-1*, factor de crecimiento similar a la insulina 1; *HPT*, hormona paratiroide; *RANK,* receptor activador del factor nuclear κB; *RANKL*, molécula ligando de *RANK; RUNX2*, factor de transcripción 2 relacionado con runt.

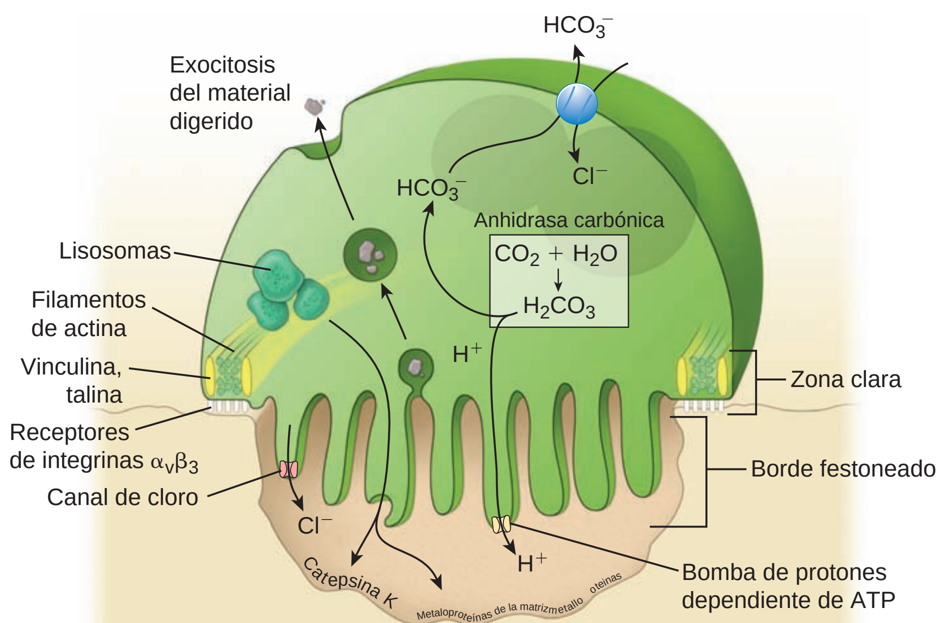


FIGURA 8-17 ▲ Representación esquemática de un osteoclasto. En este diagrama se ilustra la estructura del osteoclasto con sus tres regiones: borde festoneado, zona clara y región basolateral. Debe observarse que la zona clara contiene una abundancia de microfilamentos organizados en una estructura anular rodeada en ambos lados por proteínas ligadoras de actina, como la vinculina y la talina. La membrana celular en la región de la zona clara contiene moléculas de adhesión células-matriz extracelular (integrinas) que forman un sello apretado entre la membrana plasmática y la matriz ósea mineralizada. En el texto se describen los mecanismos para el transporte de protones y cloro.

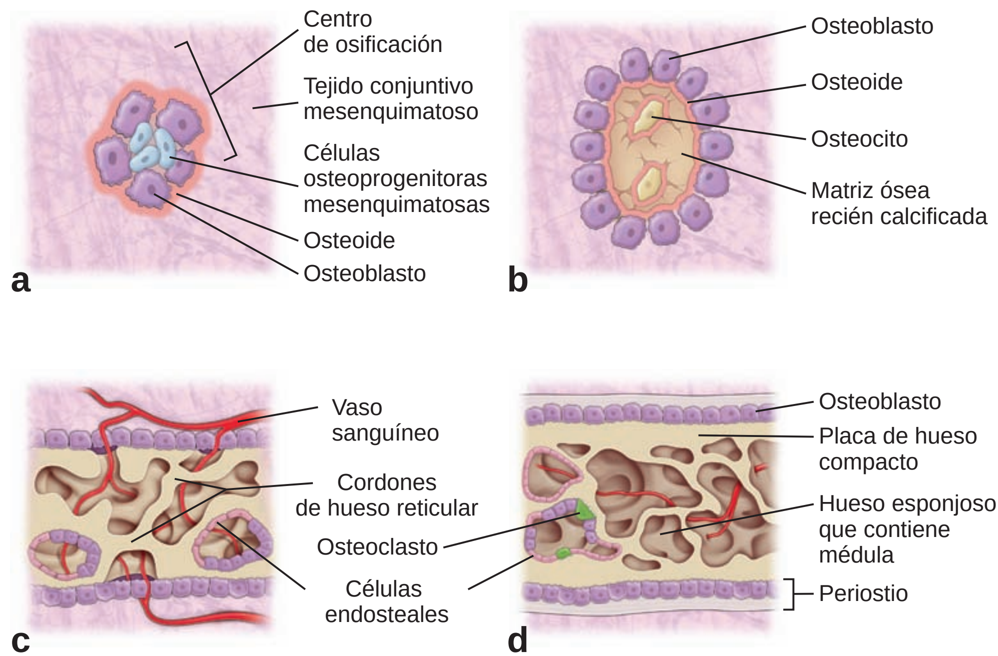


FIGURA 8-18 ▲ Osificación intramembranosa. a. En el tejido conjuntivo mesenquimático aparece un centro de osificación. Se compone de una aglomeración de células osteoprogenitoras, derivadas de células mesenquimatosas, que además se diferencian en células óseas secretoras, los osteoblastos. Comienzan a depositar la matriz ósea mineralizada, el osteoide. **b.** Los osteoblastos se acumulan en la periferia del centro de osificación y continúan secretando osteoide hacia el centro del nódulo. A medida que continúa el proceso, el osteoide sufre la mineralización y los osteoblastos atrapados se convierten en osteocitos. Los osteocitos exhiben procesos que se comunican entre sí y con los osteoblastos. **c.** El tejido recién formado tiene una estructura microscópica de un hueso inmaduro (entretejido) con cordones gruesos revestidos por osteoblastos y células endosteales. **d.** El posterior crecimiento y remodelado del hueso produce la sustitución del tejido óseo por capas interiores y exteriores de hueso compacto con hueso esponjoso entre ellas. Los espacios entre los cordones quedan ocupados por células de la médula ósea que llegan con los vasos sanguíneos. Debe tenerse en cuenta que un espacio está revestido por células endosteales inactivas y el otro por osteoblastos, osteoclastos y células endosteales, una indicación del proceso de remodelado activo.

bónico se disocia en bicarbonato (HCO_3–) y un protón (H^+). Con la ayuda de las **bombas de protones dependientes de ATP**, los protones se transportan a través del borde festoneado, generando un pH bajo (de 4 a 5) en el microambiente de la laguna de resorción. Este ambiente ácido local, creado en el espacio extracelular entre el hueso y el osteoclasto, está protegido por la zona clara. Los **conductos de cloro**, junto con las **bombas de protones** facilitan la electroneutralidad de la membrana del borde festoneado (v. fig. 8-17). El exceso de bicarbonato se elimina por intercambio pasivo con iones de cloro a través de **proteínas intercambiadoras de cloro-carbonato** ubicadas en la membrana basolateral.

El medio ácido inicia la degradación del componente mineral del hueso (principalmente hidroxiapatita) para convertirlo en iones de calcio, fosfatos inorgánicos solubles y agua. Cuando la resorción del tejido óseo se ha completado, los osteoclastos sufren apoptosis. Estudios recientes indican que muchos de los fármacos utilizados para inhibir la resorción ósea en la osteoporosis (es decir, bisfosfonatos y estrógenos) promueven la apoptosis osteoclástica (cuadro 8-2).

La función de los osteoclastos es regulada por muchos factores.

Los materiales digeridos del hueso resorbido, se transportan en vesículas endocíticas por todo el osteoclasto. El contenido de las vesículas endocíticas que se originan en el borde festoneado se libera en la membrana basal (v. fig. 8-17), que, por lo general, está en contacto con los vasos sanguíneos. Por lo tanto, en el borde festoneado están presentes muchas depresiones y vesículas revestidas. Los osteoclastos se observan en los sitios donde se produce el remodelado óseo. (El proceso de remodelado se describe con más detalle un poco más adelante.) Así, en los sitios donde las osteonas están siendo alteradas o donde el hueso está experimentando cambios durante el proceso de crecimiento, los osteoclastos son relativamente abundantes.

La **hormona paratiroidea (PTH)** secretada por las células principales de la glándula paratiroides, es el regulador más importante de los niveles de calcio y fosfato en el líquido extracelular. Debido a que los osteoclastos no tienen **receptores de PTH**, esta hormona sólo ejerce un efecto indirecto sobre los osteoclastos. En cambio, los osteocitos, los osteoblastos y los linfocitos T tienen receptores para la PTH que activan a la adenilato ciclasa y se produce el aumento de las concentraciones intracelulares de AMPc. Una exposición con lapsos breves e corta e intermitentes a la PTH aumenta la masa ósea a través de la vía del monofosfato de adenosina cíclico (AMPc)/IGF-1 en osteocitos y osteoblastos. Sin embargo, la exposición continua y prolongada a la PTH, aumenta la producción de RANKL por de los linfocitos T (v. fig. 8-15) y los osteoblastos, lo que conduce a la hiperactividad de los osteoclastos y finalmente a la osteoporosis. El estrógeno suprime la producción de RANKL por los linfocitos T. La **calcitonina**, secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides, tiene el efecto de reducir la actividad de los osteoclastos.

Otras moléculas que desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad de los osteoclastos son la catepsina K, la anhidrasa carbónica II y las proteínas que codifican

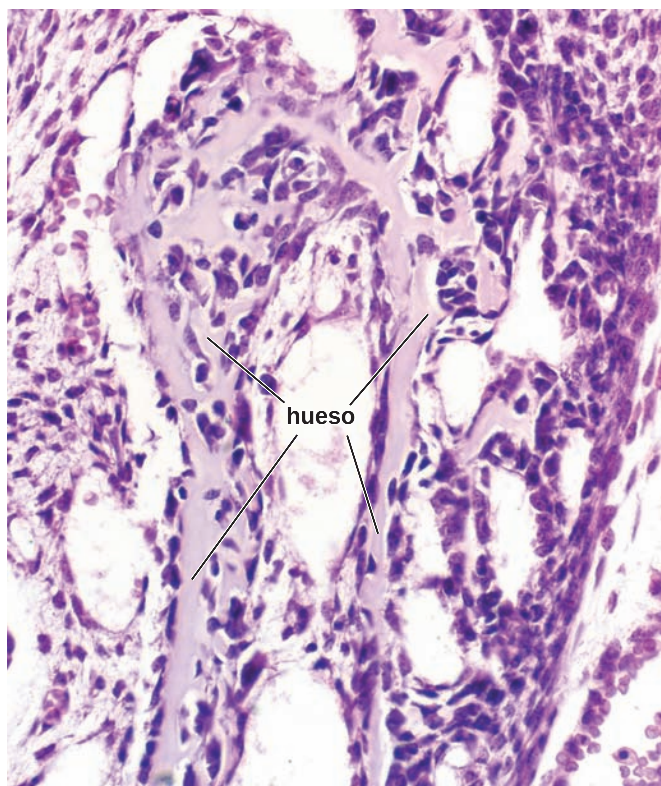


FIGURE 8-19 ▲ Corte de una mandíbula que se está formando por el proceso de osificación intramembranosa. En esta fotomicrografía se ve un corte de una mandíbula en desarrollo teñida con H&E. En esta etapa más o menos temprana del desarrollo, la mandíbula está compuesta por espículas óseas de formas y tamaños diversos. Las espículas óseas se anastomosan entre sí para formar cordones que le imparten la forma general al hueso en desarrollo (no hay modelo de cartílago). Los osteoblastos abundantes que tienen a su cargo el crecimiento de esta región de espículas se ven en la superficie del tejido óseo recién formado. La porción de las espículas más antigua, que está calcificada, contiene osteocitos rodeados de matriz ósea. A la derecha de la foto, junto a las espículas óseas, el tejido conjuntivo es muy celular y se está convirtiendo en el periostio inicial. 250 X.

las bombas de protones (TCIRG1). La insuficiencia de estas proteínas causa **osteopetrosis**, una enfermedad congénita rara caracterizada por el aumento de la densidad ósea y defectos en la función de los osteoclastos. En los individuos con osteopetrosis, los osteoclastos no funcionan en forma adecuada, lo que hace que los huesos aparezcan densos en la radiografía; sin embargo, en realidad son muy frágiles y se fracturan con facilidad.

Investigaciones recientes indican que los osteocitos sanos como los que están en proceso de muerte, se pueden comunicar con los osteoclastos y reclutarlos para el remodelado óseo. La muerte de los osteocitos por apoptosis se produce en los sitios de lesión ósea, generando cuerpos apoptóticos que expresan moléculas RANKL. Estas moléculas, actúan a través de la vía de señalización RANK-RANKL, aumentan la actividad de los osteoclastos (tabla 8-1).



FORMACIÓN DEL HUESO

El desarrollo del hueso tradicionalmente se clasifica en endocondral o intramembranosa.

La distinción entre desarrollo endocondral y intramembranoso radica en si un modelo de cartílago sirve como el precursor óseo (**osificación endocondral**) o si el hueso está formado por un método más sencillo, sin la intervención de un cartílago precursor (**osificación intramembranosa**). Los huesos de las extremidades y las partes del esqueleto axial que soportan peso (p. ej., las vértebras) se desarrollan por osificación endocondral. Los huesos planos del cráneo y de la cara, la mandíbula y la clavícula se desarrollan por osificación intramembranosa.

La existencia de dos tipos distintos de osificación no implica que el hueso existente sea de membrana o endocondral. Estos nombres *sólo* se refieren al mecanismo por el cual se forma inicialmente un hueso. Debido a la remodelacion que se produce más tarde, el tejido óseo que inicialmente fue depositado por osificación endocondral o intramembranosa se reemplaza en corto tiempo. El tejido óseo de reemplazo crece por aposición sobre el hueso preexistente y es idéntico en ambos casos. Si bien se considera que los huesos largos se forman por osificación endocondral, en su desarrollo continuo se verifica la histogénesis tanto del hueso endocondral como del intramembranoso, siendo este último producto de la actividad del tejido del periostio (membrana).

Osificación intramembranosa

En la osificación intramembranosa, la formación del hueso es iniciada por la acumulación de células mesenquimatosas que se diferencian a osteoblastos.

La primer evidencia de la osificación intramembranosa en los seres humanos se ve alrededor de la octava semana de gestación dentro del tejido conjuntivo embrionario, el mesénquima. Algunas células, alargadas y de tinción pálida migran y se acumulan en áreas específicas, **células mesenquimatosas** (p. ej., la región de desarrollo de los huesos planos en la cabeza), donde forman los **centros de osificación**. Esta acumulación celular dentro del tejido mesenquimatoso inicia el proceso de osificación intramembranosa (fig. 8-18a). Las células mesenquimatosas en estos centros de osificación se alargan y se diferencian en **células osteoprogenitoras**. Estas células expresan el **factor de transcripción CBFA1**, que es esencial para la diferenciación de osteoblastos y para la expresión de los genes necesarios para la osificación tanto intramembranosa como endocondral. El citoplasma de las células osteoprogenitoras cambia de eosinófilo a basófilo, y el aparato Golgi se observa como una región clara muy evidente. Estos cambios citológicos resultan del **osteoblasto** diferenciado que, entonces, secreta los colágenos (sobre todo moléculas de colágeno tipo I), las sialoproteínas óseas, la osteocalcina y los otros componentes de la matriz ósea (osteoide). Los osteoblastos se acumulan en la periferia del centro de osificación y continúan secretando osteoide en el centro del nódulo. A medida que continúa el proceso, el osteoide se somete a mineralización y los osteoblastos atrapados se convierten en osteocitos (fig. 8-18b). Dentro de la matriz ósea, los osteocitos se separan cada vez más unos de otros conforme se produce más matriz, pero permanecen en contacto a través de evaginaciones citoplasmáticas delgadas. Con el tiempo, la matriz se calcifica y los procesos citoplasmáticos intercomunicados de los osteocitos quedan contenidos dentro de los canalículos.

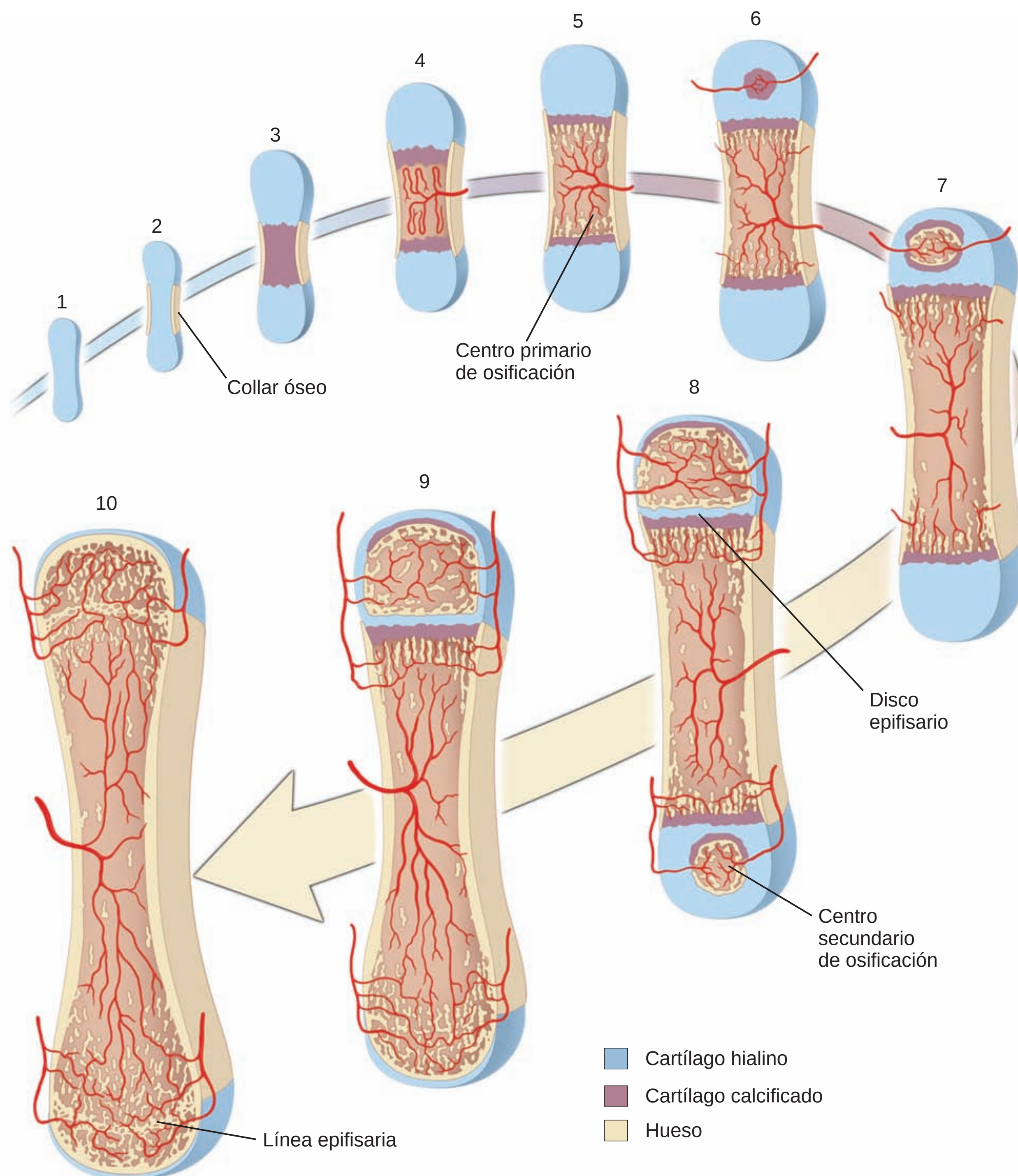


FIGURA 8-20 ▲ Representación esquemática del desarrollo de un hueso largo. Las ilustraciones del **1** al **10** son cortes longitudinales del hueso largo. El proceso comienza con la formación de un modelo de cartílago **(1);** a continuación se forma un collar óseo subperiosteal (subpericondrial) alrededor de la diáfisis del modelo cartilaginoso **(2);** después, la matriz cartilaginosa de la diáfisis comienza a calcificarse **(3).** El cartílago calcificado, entonces, es erosionado e invadido por vasos sanguíneos y células de tejido conjuntivo perivascular **(4)** y se crea una cavidad medular primitiva en la que quedan restos de espículas de cartílago calcificado en sus extremos proximal y distal. El tejido óseo en ambos extremos de la cavidad medular en desarrollo constituye la metáfisis. Todavía se sigue formando hueso subperiosteal **(5).** Puede reconocerse en los preparados histológicos debido a que no se acompaña de erosión cartilaginosa ni se forma sobre espículas de cartílago calcificado. Vasos sanguíneos y células perivasculares invaden el cartílago en la epífisis proximal **(6)** y se forma un centro secundario de osificación **(7)**. En la epífisis distal del hueso aparece otro centro de osificación (secundario) similar **(8)** y de ese modo queda formada una placa o disco epifisario entre cada una de las epífisis y la diáfisis. El hueso largo continúa creciendo y con el tiempo el disco epifisario desaparece **(9)**. Cuando por fin cesa el crecimiento óseo, también desaparece el disco epifisario proximal **(10).** En este momento ya no hay separación entre la metáfisis y la epífisis. En donde estaban los discos epifisarios ahora sólo quedan las líneas epifisarias.



FIGURA 8-21 ▲ Fotomicrografía de una trabécula mixta formada durante la osificación endocondral. En este corte teñido con la técnica de Mallory-Azan se ve que se ha depositado tejido óseo sobre espículas de cartílago calcificado. En el *centro* de la fotomicrografía las dos espículas se anastomosan para formar una trabécula. Esta trabécula inicial todavía contiene restos de cartílago calcificado, como muestra la tinción de *color azul claro* de la matriz cartilaginosa calcificada en comparación con la tinción en *azul oscuro* del hueso. En la parte superior de la espícula, debe notarse el osteoclasto solitario (*flecha*) alineado cerca de la superficie de la trabécula, donde está por iniciarse el remodelado. 275 X.

Inicialmente, la matriz ósea recién formada aparece en los cortes histológicos como pequeñas espículas y cordones de forma irregular.

En los cortes histológicos la matriz ósea aparece como pequeñas espículas y cordones de forma irregular, que son características del hueso esponjoso. Algunas de las células osteoprogenitoras se adosan a las espículas formadas inicialmente, se transforman en osteoblastos y producen más matriz (fig. 8-19 y lámina 15, pág. 273). Por este proceso, llamado **crecimiento por aposición,** las espículas aumentan de tamaño y se unen en una red trabecular que adquiere la forma general del hueso en desarrollo. Por medio de su actividad mitótica continua, las células osteoprogenitoras mantienen su cantidad y, por lo tanto, proporcionan una fuente constante de osteoblastos para el crecimiento de las espículas óseas. Los nuevos osteoblastos, a su vez, establecen la matriz ósea en capas sucesivas, dando lugar a **hueso inmaduro** (fig. 8-18c). Este hueso inmaduro, que se comenta en la pág. 238, se caracteriza internamente por tener espacios interconectados que contienen tejido conjuntivo y vasos sanguíneos. Con mayor crecimiento y remodelado posteriores, se produce la sustitución de hueso inmaduro por hueso compacto en la periferia y hueso esponjoso en el centro del hueso recientemente formado (fig. 8-18d). Los espacios entre los cordones son ocupados por células de médula ósea que llegan con los vasos sanguíneos. El tejido óseo formado por el proceso que se acaba de describir, se conoce como **hueso membranoso** o **intramembranoso**.

Osificación endocondral

La osificación endocondral también comienza con la proliferación y acumulación de células mesenquimatosas en el sitio donde se desarrollará el futuro hueso. Bajo la influencia de los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF) y diferentes proteínas morfogénicas óseas (BMP),(v. pág. 234) las células mesenquimatosas expresan inicialmente colágeno tipo II y se diferencian en condroblastos que, a su vez, producen matriz cartilaginosa.

Inicialmente, se desarrolla un modelo de cartílago hialino con la forma general del futuro hueso.

Una vez establecido, el modelo cartilaginoso (una versión en miniatura del hueso definitivo) experimenta crecimiento intersticial y por aposición (lámina 13, pág. 269). El aumento en la longitud del modelo cartilaginoso se atribuye al crecimiento intersticial. El aumento de espesor se debe, en su mayor parte, a la adición de matriz cartilaginosa producida por los nuevos condrocitos diferenciados a partir de la capa condrogénica del pericondrio que rodea la masa de cartílago. La ilustración 1 de la figura 8-17 muestra un modelo cartilaginoso inicial.

La primera señal de osificación es la aparición de una cubierta de tejido óseo alrededor del modelo cartilaginoso.

En esta etapa, las células del pericondrio en la región media del modelo cartilaginoso dejan de producir condrocitos. En su lugar, se originan **células formadoras de tejido óseo u osteoblastos**. Por ende, el tejido conectivo que rodea esta porción del cartílago *funcionalmente ya no es pericondrio* sino que, por su alteración funcional, ahora es conocido como *periostio*. Además, las células dentro de esta capa se diferencian hacia osteoblastos, por lo que ahora se puede identificar una capa osteogénica en el periostio. Como consecuencia de estas modificaciones se forma una delgada capa de tejido óseo alrededor del modelo cartilaginoso (lámina 13, pág. 269). Este tejido puede denominarse hueso perióstico o subperióstico, por su ubicación, o hueso intramembranoso, por su mecanismo de desarrollo. En el caso de un hueso largo, alrededor del modelo cartilaginoso en la porción de la diáfisis del hueso en desarrollo, se forma una cubierta distintiva de tejido óseo subperióstico, llamado **collar óseo**. El collar óseo se muestra en la ilustración 2 de la figura 8-20.

Con el establecimiento del collar óseo perióstico, los condrocitos en la región media del modelo cartilaginoso se hipertrofian.

A medida que los condrocitos aumentan de tamaño, la matriz cartilaginosa circundante se resorbe, formando delgadas placas de cartílago irregulares entre las **células hipertróficas.** Estas células comienzan a sintetizar fosfatasa alcalina; al mismo tiempo, la **matriz cartilaginosa** circundante se calcifica (v. ilustración 3 de la fig. 8-20). La **calcificación** de la matriz cartilaginosa no debe confundirse con la mineralización que se produce en el tejido óseo.

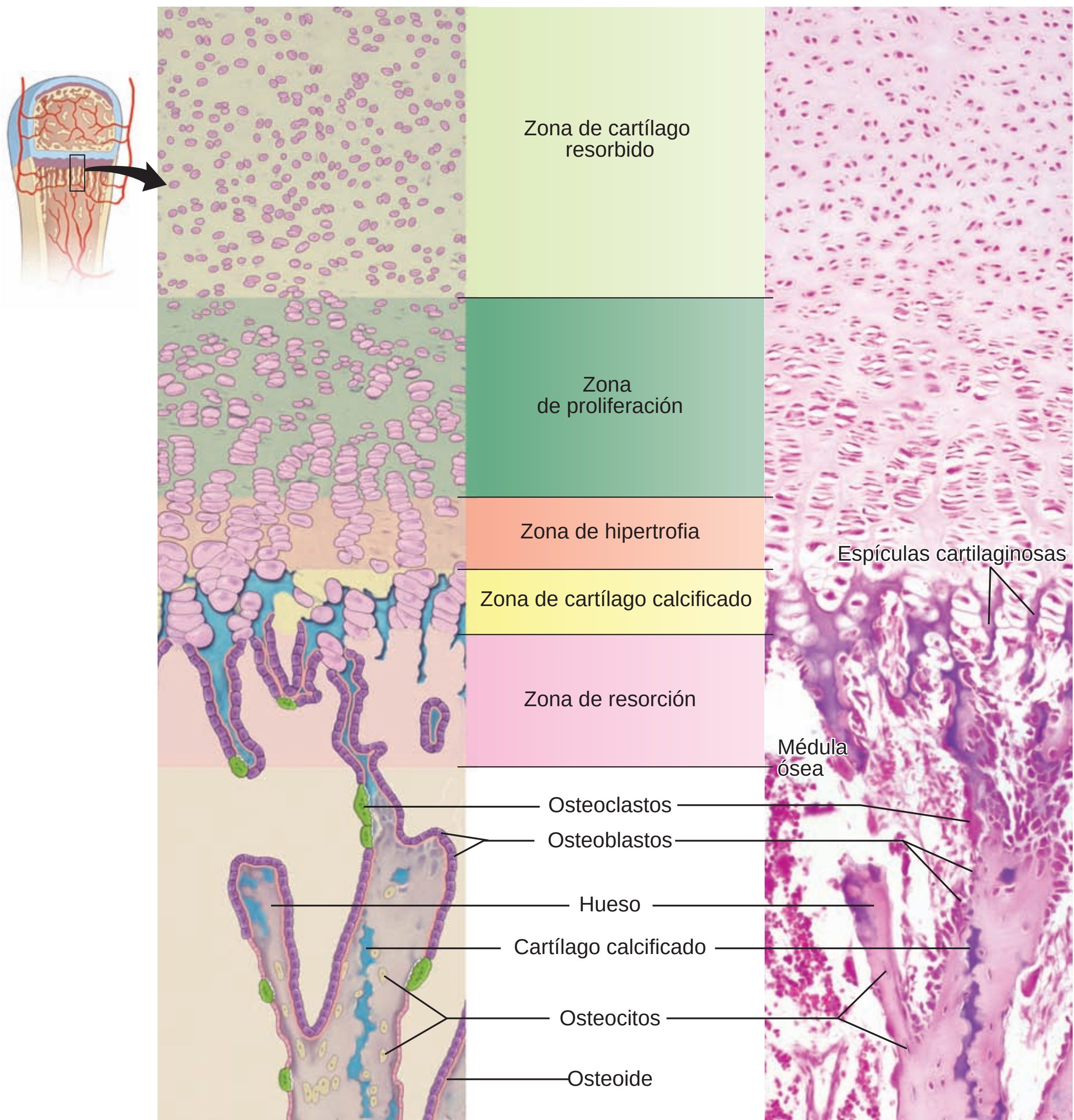


FIGURA 8-22 ▲ Corte longitudinal a lo largo del lado de la diáfisis del disco epifisario de un hueso metacarpiano fetal. La fotomicrografía de la *derecha* muestra una formación ósea activa en el lado de la diáfisis del disco epifisario. La zonificación es evidente en esta muestra teñida con H&E (180 X), ya que los condrocitos sufren divisiones, hipertrofia y, finalmente, apoptosis, dando espacio a las células invasoras de formación ósea. En la ilustración de la *izquierda*, las células de la médula ósea se han eliminado, lo que permite a los osteoblastos, osteoclastos y células endosteales revestir las superficies internas del hueso. Debe tenerse en cuenta que el cartílago calcificado (*azul*) está presente en las espículas óseas.

La matriz cartilaginosa calcificada impide la difusión de las sustancias nutritivas y causa la muerte de los condrocitos en el modelo de cartílago.

Con la muerte de los condrocitos, gran parte de la matriz se degrada y las lagunas vecina confluyen para formar una cavidad cada vez más grande. Mientras se producen estos fenómenos, uno o varios vasos sanguíneos proliferan a través del delgado collar óseo en la diáfisis para vascularizar la cavidad (v. ilustración 4 de la fig. 8-20).

Las células madre mesenquimatosas migran hacia la cavidad junto con los vasos sanguíneos proliferantes.

Las células madre mesenquimatosas que residen en el periostio en desarrollo, migran junto con los vasos sanguíneos invasores y se diferencian en células osteoprogenitoras en la cavidad medular. Las células madre hematopoyéticas **(HSC)** también llegan a la cavidad a través del nuevo sistema vascular y abandonan la circulación para dar origen a la médula ósea que incluye todos los linajes de células sanguíneas. A medida que el cartílago calcificado se degrada y se elimina parcialmente, quedan restos con el aspecto de espículas irregulares. Cuando las células osteoprogenitoras se adhieren en forma aposicional a las espículas residuales de cartílago calcificado, se convierten en osteoblastos y comienzan a sintetizar tejido óseo (osteoide) que se deposita sobre el armazón espicular. Por lo tanto, el hueso formado de esta manera se le denomina hueso endocondral. Este primer sitio donde comienza a formarse tejido óseo en la diáfisis de un hueso largo, se llama **centro primario de osificación** (v. ilustración 5 de la fig. 8-20). La combinación de tejido óseo, que en un principio sólo es una

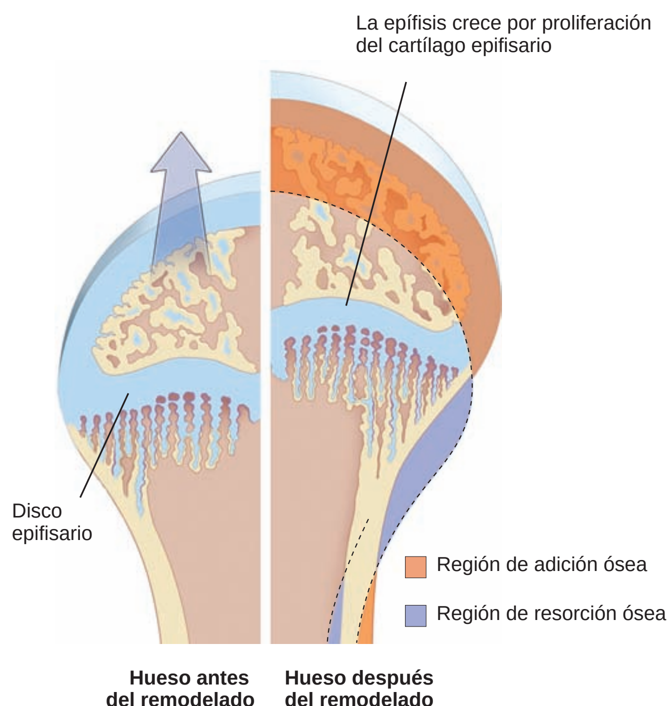


FIGURA 8-23 ▲ Diagrama del remodelado externo de un hueso. Este diagrama muestra dos períodos en el proceso de crecimiento óseo. A la ***derecha*** un corte longitudinal del hueso más joven (antes del remodelado); a la ***izquierda*** se muestra uno de hueso más viejo (después del remodelado). Superpuesta en el lado izquierdo de la figura está la silueta del hueso (***solo la mitad izquierda***) como era antes. El hueso ahora es más largo pero ha retenido su forma general. Para que un hueso crezca en largo y retenga su forma general, es necesario que se resorba tejido óseo en algunas superficies y que se forme en otras, como se indica en este diagrama (basado en Ham Aw. ***Some histophysiological problems peculiar to calcified tissues. J. Bone Joint Surg.*** Am 1952;34:701-728).

capa delgada, con el cartílago calcificado subyacente forma lo que se conoce como **espícula mixta**.

Desde el punto de vista histológico, las espículas mixtas pueden reconocerse por sus características de tinción. El cartílago calcificado tiende a ser basófilo, mientras que el hueso es claramente eosinófilo. Con la técnica de tinción de Mallory, el tejido óseo se tiñe de un azul intenso y el cartílago calcificado de un azul pálido (fig. 8-21). Además, el cartílago calcificado ya no contiene células, mientras que en el hueso de reciente formación se pueden observar los osteocitos en la matriz ósea. Estas espículas persisten durante un corto tiempo antes de que se elimine el componente de cartílago calcificado. El componente óseo remanente de la espícula continúa su crecimiento por aposición, aumenta de tamaño y se torna más fuerte, o puede sufrir resorción a medida que se forman nuevas espículas.

Crecimiento del hueso endocondral

El crecimiento del hueso endocondral se inicia en el segundo trimestre de la vida fetal y continúa después del nacimiento hasta el principio de la vida adulta.

Los fenómenos que se acaban de describir corresponden a la etapa inicial de la osificación endocondral que se produce en el feto, y comienza alrededor de la duodécima semana de gestación. En la siguiente sección se describe el proceso de crecimiento continuo que se extiende hasta la edad adulta temprana.

El crecimiento en longitud de los huesos largos depende de la presencia de cartílago epifisario.

A medida que la cavidad medular de la diáfisis se agranda (v. ilustración 6 de la fig. 8-20), pueden reconocerse distintas zonas de cada extremo de la cavidad. El remanente tejido cartilaginoso, es denominado **cartílago epifisario,** muestra zonas bien definidas, como se ilustra en la figura 8-22 y en la lámina 14, pág. 271. Durante la osificación endocondral, el cartílago avascular se reemplaza gradualmente por tejido óseo vascularizado. Este reemplazo es iniciado por el **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)** y se acompaña de la expresión de los genes responsables de la producción del colágeno tipo X y de las metaloproteinasas de la matriz (enzimas responsables de la degradación de la matriz cartilaginosa). Las zonas del **cartílago epifisario**, comenzando desde la más distal con respecto al centro de osificación de la diáfisis y prosiguiendo hacia ese centro, son los siguientes:

- **Zona de cartílago de reserva**, en la cual no se comprueba proliferación celular ni producción activa de la matriz.
- **Zona de proliferación**, que es contigua a la zona de cartílago de reserva en dirección a la diáfisis. En esta zona, los condrocitos sufren mitosis y se organizan en columnas bien definidas. Estas células son más grandes que las de la zona de reserva y sintetizan activamente colágeno (sobre todo de los tipos II y XI) y otras proteínas de la matriz cartilaginosa.
- **Zona de hipertrofia**, que contiene condrocitos cuyo tamaño ha aumentado mucho (hipertróficos). El citoplasma de estas células es claro debido al glucógeno que normalmente acumulan (el cual se pierde durante la preparación histológica de la muestra). Los condrocitos en esta zona permanecen metabólicamente activos; continúan la secreción de colágeno tipo II mientras aumentan la producción de colágeno tipo X. Los condrocitos hipertróficos también secretan VEGF, que inicia la invasión vascular. La matriz del cartílago se comprime para formar bandas lineales entre las columnas de células de cartílago hipertrofiadas.
- **Zona de calcificación del cartílago**, en la cual las células hipertrofiadas empiezan a degenerarse y la matriz se calcifica. El cartílago calcificado sirve, entonces, como un armazón inicial para la deposición de hueso nuevo. Los condrocitos situados en la parte más proximal de esta zona sufren apoptosis.
- **Zona de resorción**, que es la zona más cercana a la diáfisis. En este punto, el cartílago calcificado está en contacto directo con el tejido conjuntivo de la cavidad medular. En esta zona, los vasos sanguíneos de pequeño calibre y las células osteoprogenitoras acompañantes invaden la región que anteriormente era ocupada por los condrocitos. Forman una serie de puntas de lanza que deja el cartílago calcificado como espículas longitudinales. En un corte transversal, el cartílago calcificado aparece como un panal de abejas debido a la ausencia de las células cartilaginosas. Los vasos sanguíneos invasores son la fuente de las células osteoprogenitoras, que se diferencian en osteoblastos, las células productoras de hueso.

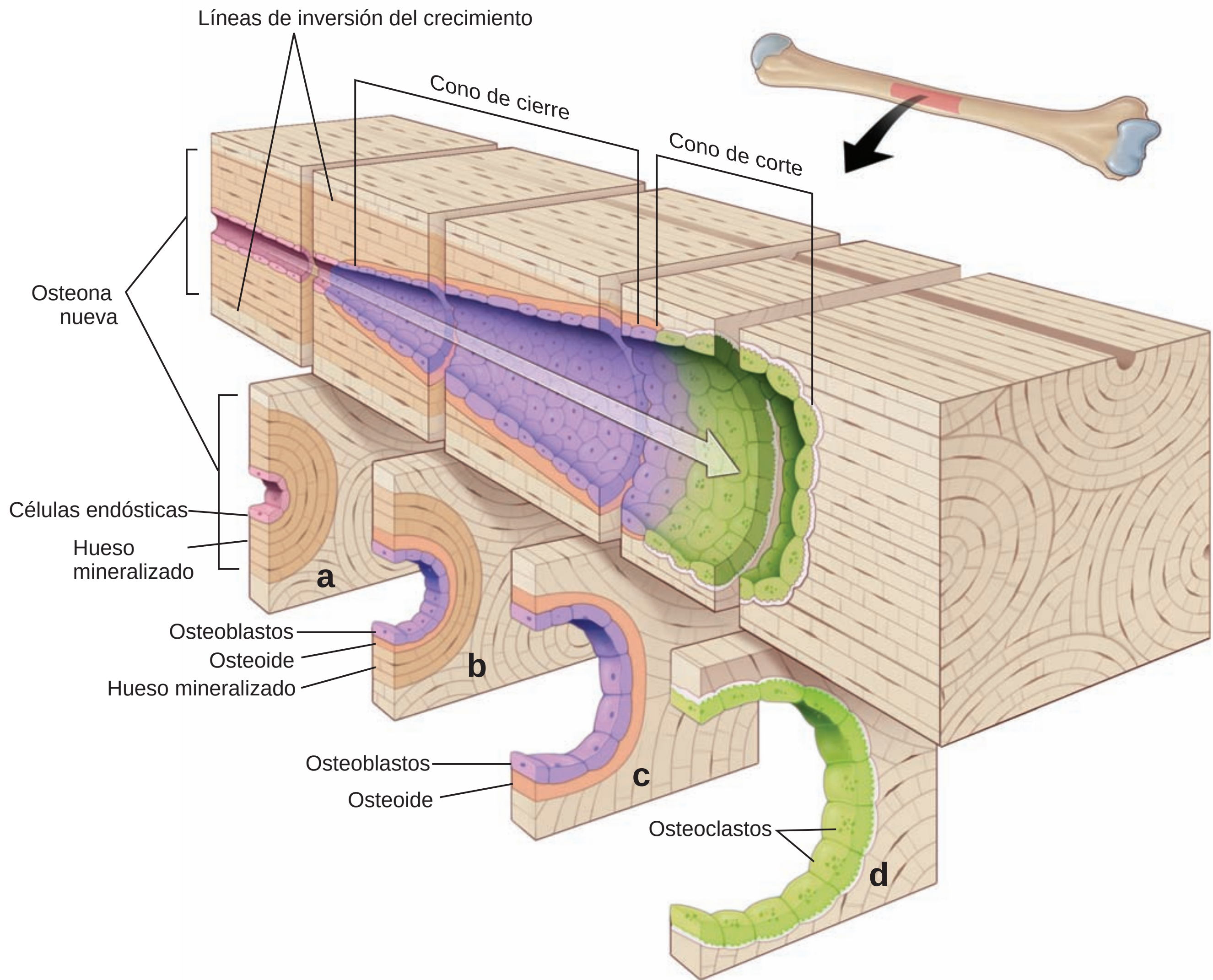


FIGURA 8-24 ▲ Diagrama de una unidad de remodelado óseo. Una unidad de remodelado óseo se compone de un cono de corte que avanza y un cono de cierre que le sigue. El cono de corte formado por osteoclastos se encarga de perforar el túnel o cavidad de resorción a través del hueso compacto. Su acción comienza dentro del hueso compacto en la parte *izquierda* del diagrama (en la zona que corresponde a la sección **a**). El cono de corte avanza a lo largo de las osteonas, en la dirección indicada por la flecha, hasta la región correspondiente a la sección **d.** La sección **d** muestra un corte transversal a través del cono de corte revestido por los osteoclastos (***células verdes***). La cavidad de resorción es el sitio donde se formará la osteona futura por la acción del cono de cierre, que consiste en los osteoblastos (***células púrpuras***). Estas células comienzan a depositar el osteoide sobre las paredes del conducto en laminillas sucesivas. La formación gradual del tejido óseo nuevo rellena la cavidad de resorción. Debe tenerse en cuenta la deposición del osteoide, profundo con respecto a los osteoblastos visto en las secciones **b** y **c** y, en las secciones **a** y **b**, la presencia del hueso mineralizado. Conforme se depositan laminillas óseas sucesivas, el conducto por fin alcanza el diámetro relativamente estrecho del conducto de Havers maduro bordeado por las células endósticas (***células rosa***), como las que se muestran en la sección **a.** La línea de inversión de crecimiento que aparece en el límite externo de una osteona recién formada representa una frontera entre la actividad resortiva del cono de corte y la matriz ósea no remodelada por esta actividad.

En las espículas cartilaginosas la formación de tejido óseo ocurre de la misma manera que se describe para el centro de la osificación inicial.

Conforme el tejido óseo se deposita en las espículas calcificadas, el cartílago se reabsorbe y al final queda hueso esponjoso primario. Este hueso esponjoso se reorganiza por actividad osteoclástica y adición de nuevo tejido óseo, adaptando el crecimiento continuo y el estrés físico que se genera sobre el hueso.

Inmediatamente después del nacimiento, en la epífisis proximal aparece un **centro secundario de osificación.** Los condrocitos se hipertrofian y se degeneran. Al igual que en la diáfisis, la matriz se calcifica y hay invasión local de vasos sanguíneos y células osteogénicas provenientes del pericondrio, creando una nueva cavidad medular (v. la ilustración 7 de la fig. 8-20). Más tarde, un centro de osificación epifisario similar es formado en el extremo distal del hueso (v. la ilustración 8 de la fig. 8-20). Éste también es considerado un centro de osificación secundario, aunque aparezca después. Con el desarrollo de los centros secundarios de osificación, la única porción del tejido cartilaginoso que queda del modelo original es el cartílago articular en los extremos de los huesos y una placa transversal, llamada **disco epifisario**, el cual separa las cavidades de la epífisis y de la diáfisis (lámina 13, pág. 269).

El cartílago del disco epifisario tiene la función de mantener el proceso de crecimiento.

Para que un hueso mantenga sus proporciones y forma única, debe ocurrir un remodelado tanto interno como externo cuando éste crece en longitud. La zona de proliferación del disco epifisario

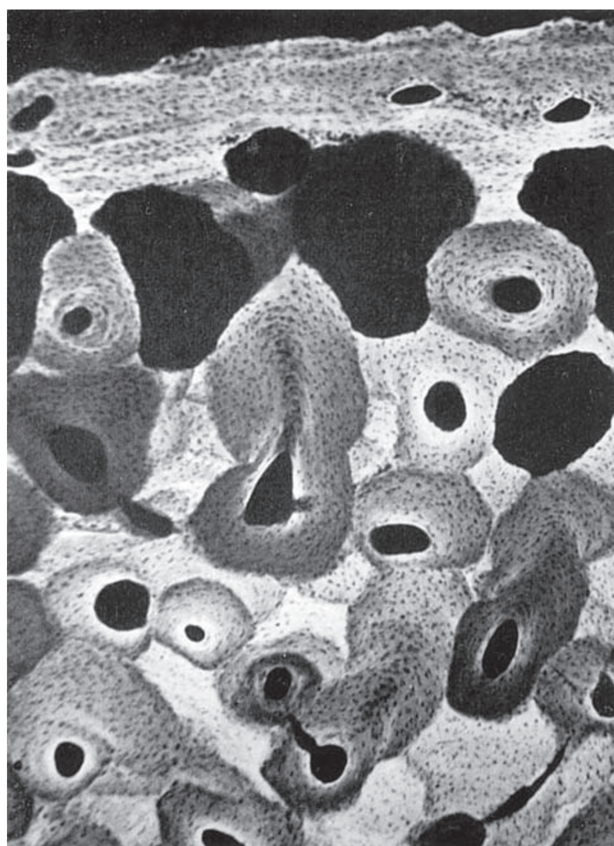


FIGURA 8-25 ▲ Microrradiografía del corte transversal de un hueso. Este corte transversal 200 μm de espesor del hueso de un varón saludable de 19 años, muestra diversos grados de mineralización en diferentes osteonas. El hueso compacto maduro está reemplazando activamente el hueso inmaduro, que se ve en la superficie perióstica (*arriba*). El grado de mineralización está reflejado por los tonos claros y oscuros de la microrradiografía. Por lo tanto, las ***zonas muy claras*** representan el tejido altamente mineralizado que desvía los rayos X y les impide que incidan sobre la película fotográfica. Por el contrario, las ***zonas oscuras*** contienen menos mineral y, por ende, son menos eficaces en desviar los rayos X. Debe tenerse en cuenta que las laminillas intersticiales (el hueso más antiguo) son muy claras, mientras que algunas de las osteonas son muy oscuras (éstas son las formadas más recientemente). Los conductos de Havers se ven negros porque solo contienen tejidos blandos radiotransparentes. 157 X. (Cortesía de la Dra. Jenifer Jowsey).

genera el cartílago sobre el cual se desarrollará el hueso más adelante. En cuanto al proceso de crecimiento, es importante tener en cuenta lo siguiente:

- El espesor del disco epifisario se mantiene relativamente constante durante el crecimiento.
- La cantidad de nuevo cartílago producido (zona de proliferación) es igual a la cantidad de cartílago resorbido (zona de resorción).
- El cartílago resorbido es, desde luego, reemplazado por hueso esponjoso.

El alargamiento del hueso se produce cuando se sintetiza nueva matriz cartilaginosa en el disco epifisario. La producción de matriz cartilaginosa empuja la epífisis lejos de la diáfisis, alargando el hueso. Los eventos que siguen a este crecimiento incremental, son, hipertrofia, calcificación, resorción y osificación, involucran simplemente los mecanismos por los cuales el cartílago recién formado es sustituido por tejido óseo durante el desarrollo.

El hueso aumenta su ancho o diámetro cuando el crecimiento aposicional del nuevo hueso ocurre entre las laminillas corticales y el periostio. La cavidad de la médula se agranda, por resorción ósea de la superficie del endostio de la corteza del hueso. A medida que los huesos se alargan, su remodelación es requerida. Éste se compone de la resorción preferencial en algunas zonas del hueso y la deposición en otras zonas, como se comentó antes y como se ilustra en la fig. 8-23.

Cuando una persona alcanza su máximo crecimiento, la producción de cartílago en el disco epifisario finaliza.

Cuando la proliferación de un nuevo cartílago cesa, el cartílago que ya se ha producido en el disco epifisario continúa sufriendo los cambios que conducen a la deposición de nuevo hueso hasta que, finalmente, desaparece por completo. En este punto, confluyen las cavidades medulares de la epífisis y la diáfisis. La eliminación del disco epifisario se conoce como **cierre epifisario**. En la ilustración 9 de la figura 8-20, ya no hay cartílago epifisario; en la ilustración 10, ambos cartílagos epifisarios han desaparecido. El crecimiento se ha completado y el cartílago restante se encuentra sólo en las superficies arti-

CUADRO 8–2 Correlación clínica: osteoporosis

La **osteoporosis**, que significa literalmente hueso poroso, es la enfermedad ósea más común y se caracteriza por la pérdida progresiva de la densidad ósea normal acompañada por el deterioro de su microarquitectura. Su causa es un desequilibrio entre la resorción ósea mediada por osteoclastos y la deposición ósea mediada por osteoblastos, lo que produce la disminución de la masa ósea, el aumento de la fragilidad de los huesos y el aumento del riesgo de fractura. En individuos sanos, la actividad de los osteoclastos está regulada principalmente por la PTH y en menor medida por la IL-1 y el TNF. Además, la diferenciación de precursores de osteoclastos se encuentra bajo la influencia del M-CSF y la IL-6. Las hormonas femeninas conocidas como estrógenos (especialmente estradiol) inhiben la producción de estas citocinas, y por lo tanto, limitan la actividad de los osteoclastos. En las mujeres posmenopáusicas, en quienes las concentraciones de estrógeno están reducidas, la secreción de estas citocinas se incrementa, generando una mayor actividad de los osteoclastos que conduce a la intensificación de la resorción ósea. La osteoporosis es una enfermedad que afecta a unos 75 millones de personas en Estados Unidos, Europa y Japón, entre ellas una tercera parte son mujeres posmenopáusicas y la mayoría de la población de edad avanzada. Es la causa de más de 1,3 millones de fracturas anuales en Estados Unidos.

Hay tres tipos generales de osteoporosis.

- Osteoporosis primaria tipo I, que se produce en mujeres posmenopáusicas. Debido a que este tipo aparece en una etapa más temprana de la vida que la de tipo II, su efecto a largo plazo suele ser más grave que la osteoporosis que se desarrolla en los años posteriores de la vida.

(Continúa en pág. 257)

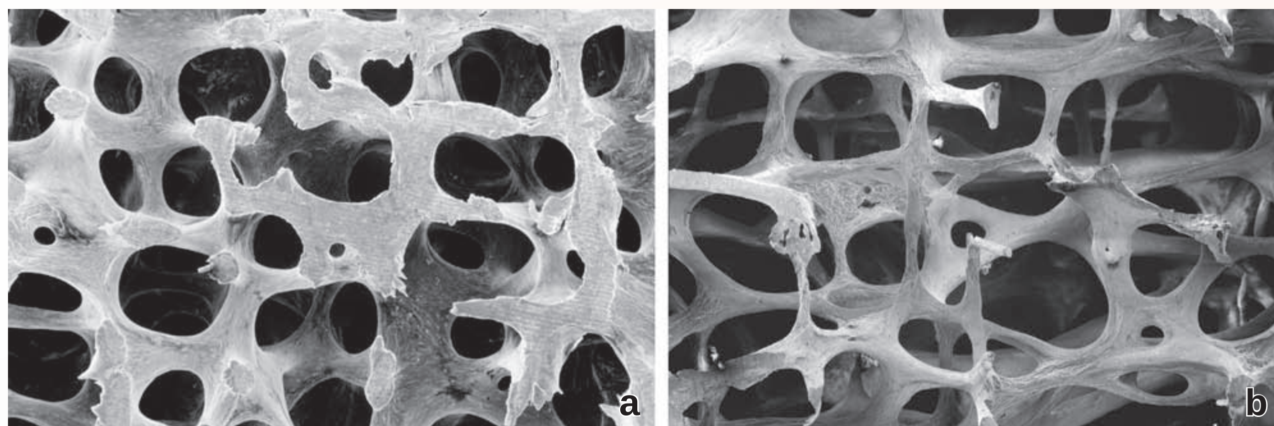


FIGURA C8-2.1 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de hueso trabecular. a. Esta imagen muestra un corte de hueso trabecular obtenido de un cuerpo vertebral de una persona sana. **b.** Esta muestra se obtuvo de un cuerpo vertebral de una mujer anciana y permite comprobar signos importantes de osteoporosis. Debe compararse el patrón de la arquitectura trabecular en la osteoporosis y en el hueso vertebral normal (Gentileza del Dr. Alan Boyd).

- Osteoporosis primaria tipo II, que ocurre en individuos de edad avanzada en su séptima u octava década de vida y es la causa principal de morbilidad grave y pérdida funcional en este grupo de edades.
- Osteoporosis secundaria, que surge como resultado del tratamiento con fármacos (es decir, corticosteroides) o procesos patológicos que pueden afectar el remodelado óseo, incluidas la desnutrición, la inmovilización prolongada, la ingravidez (es decir, con los viajes espaciales) y las osteopatías metabólicas (es decir, hiperparatiroidismo, cánceres metastásicos).

El hueso osteoporótico tiene la estructura histológica normal; sin embargo, hay menos masa tisular (fig. C8-2.1), lo que resulta en huesos debilitados que son más propensos a las fracturas después de un traumatismo menor. Las fracturas de la cabeza y el cuello del fémur (conocidas comúnmente como *fracturas de cadera)*, las fracturas de muñeca y las fracturas por compresión vertebral son lesiones comunes que a menudo incapacitan y confinan a una persona mayor a una silla de ruedas. Las personas que sufren fracturas se encuentran en mayor riesgo de muerte, no en forma directa por causa de la fractura, sino debido a las complicaciones de la hospitalización a causa de la inmovilización y un mayor riesgo de neumonía, trombosis pulmonar y embolia. El tratamiento tradicional de las personas con osteoporosis incluye una mejora de la dieta con suplementos de vitamina D y calcio y ejercicio moderado para ayudar a frenar la pérdida ósea. Además de la dieta y el ejercicio, se utiliza el tratamiento farmacológico orientado a desacelerar la resorción ósea.

Hasta hace poco, el tratamiento de elección en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis era la **terapia de reemplazo hormonal** con estrógenos y progesterona. Se sabe que el estrógeno retrasa la resorción ósea, y disminuye así la pérdida de hueso. Los resultados de la **Women's Health Initiative** han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal en efecto puede reducir el riesgo de fracturas; sin embargo, causa un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares adversas, así como un mayor riesgo de cáncer de mama. Los **moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM)**, como el raloxifeno, están reemplazando lentamente la terapia de estrógeno. Este grupo de agentes farmacológicos se une a receptores de estrógeno y actúa como un agonista (que imita la acción del estrógeno) en el hueso; en otros tejidos, actúa inhibiendo la acción del receptor de estrógeno (que actúa como un antagonista de los estrógenos). La terapia SERM tiene el mismo efecto benéfico que los estrógenos sobre el tejido óseo, pero no causa los mismos efectos adversos como el estrógeno en otros tejidos (como el aumento del riesgo de cáncer de mama). Otros tratamientos no estrógenos comprenden los **bisfosfonatos** (es decir, el alendronato y el risedronato), que inhiben la actividad osteoclástica mediante la inducción de la apoptosis de los osteoclastos.

El tratamiento hormonal en la osteoporosis incluye el uso de la hormona paratiroidea humana recombinante (es decir, la teriparatida), que tiene la misma acción fisiológica sobre el hueso y los riñones que la hormona. En dosis intermitentes, promueve la formación de hueso mediante el aumento de la actividad osteoblástica y la mejora del espesor del hueso trabecular. La liberación de PTH es modificada por el ejercicio físico y depende de la intensidad y duración de éste. El ejercicio de corta duración y de alta intensidad, y el ejercicio de larga duración y de baja intensidad parecieran no tener impacto alguno en la secreción de PTH.

En la actualidad, se están estudiando en ensayos clínicos nuevos tratamientos que tienen como diana las moléculas de RANK, RANKL y OPG que controlan el desarrollo, el compromiso, la diferenciación y la función de las células del linaje de los osteoclastos. Éstos incluyen **anticuerpos monoclonales neutralizantes contra RANKL** (denosumab) que se ha demostrado que reducen la cantidad de osteoclastos en diferenciación por inhibición de su activación y supervivencia, con lo cual se impide la resorción ósea.

CUADRO 8–3 Correlación clínica: factores nutricionales en la osificación

Tanto los factores nutricionales como los hormonales afectan el grado de mineralización ósea. La **insuficiencia de calcio** durante el crecimiento causa raquitismo, un trastorno en el que la matriz ósea no se calcifica con normalidad. El raquitismo puede ser la consecuencia de cantidades insuficientes de calcio en la dieta o de la falta de vitamina D (una prohormona esteroide), que es necesaria para la absorción de calcio en el intestino. Una radiografía de un niño con raquitismo avanzado presenta signos radiológicos clásicos: genu valgo (curvatura de concavidad interna de los huesos largos de los miembros inferiores), deformación torácica o craneal (a menudo con un aspecto "cuadrático" distintivo). Si el raquitismo no se trata mientras los niños todavía se encuentran en etapa de crecimiento, las deformidades esqueléticas y la estatura baja pueden ser permanentes.
En el adulto, en cambio, la misma insuficiencia nutricional o vitamínica produce osteomalacia. Si bien el raquitismo y la osteomalacia ya no son un problema importante en las comunidades con alimentación adecuada, en muchos países en vías de desarrollo el raquitismo es una de las enfermedades más frecuentes de la infancia.
Además de su efecto sobre la absorción intestinal de calcio, la vitamina D también es necesaria para la calcificación normal. Otras vitaminas que se sabe que actúan sobre el hueso son la vitamina A y C. La insuficiencia de vitamina A suprime el crecimiento endocondral del hueso, mientras que su exceso produce fragilidad ósea y aumenta la frecuencia de las fracturas de huesos largos. La vitamina C es indispensable para la síntesis de colágeno y su deficiencia causa escorbuto. La matriz ósea producida en el **escorbuto** no se puede calcificar. Otra forma de mineralización ósea insuficiente que se ve con frecuencia en las mujeres posmenopáusicas es el trastorno conocido como **osteoporosis** (v. cuadro 8-2).

culares de los huesos. En el sitio donde estaba el disco epifisario perdura como un vestigio la **línea epifisaria**, la cual está compuesta de tejido óseo (v. fig. 8-2).

Desarrollo del sistema osteonal (de Havers)

Las osteonas normalmente se forman en el hueso compacto preexistente.

El hueso compacto puede adoptar diferentes formas. Se puede formar a partir de hueso esponjoso fetal por depósito constante de tejido óseo sobre las espículas; puede depositarse directamente como hueso compacto maduro (p. ej., las laminillas circunferenciales de un hueso adulto) o podría ser hueso compacto más antiguo compuesto por osteonas y laminillas intersticiales. El proceso en el cual se forman nuevas osteonas se conoce como **remodelado interno**.

Durante el desarrollo de osteonas nuevas, los osteosclastos perforan un túnel a través del hueso compacto.

La formación de una osteona nueva en el hueso compacto implica en un principio la creación de un espacio en forma de túnel, la cavidad de resorción, por actividad de los osteoclastos. Esta cavidad de resorción tendrá las dimensiones de la osteona nueva. Cuando los osteoclastos han producido un túnel cilíndrico de tamaño apropiado por resorción de hueso compacto, vasos sanguíneos junto con su tejido conjuntivo circundante ocupan su luz. Conforme se ocupa el túnel, casi de inmediato comienza la nueva formación ósea. Estos dos aspectos de la actividad celular, o sea, resorción osteoclástica y síntesis osteoblástica constituyen una unidad de remodelado óseo. La unidad de **remodelado óseo** consiste en dos partes distintas: un **cono de corte** (también llamado conducto de resorción) y un **cono de cierre** (fig. 8-24).

CUADRO 8–4 Consideraciones funcionales: regulación hormonal del crecimiento óseo.

Otras hormonas además de la PTH y la calcitonina, tienen efectos importantes sobre el crecimiento óseo. Una de ellas es la **hormona hipofisaria de crecimiento** (GH, somatotrofina). Esta hormona estimula el crecimiento en general y, en especial, el crecimiento del cartílago epifisario y del hueso. Actúa directamente sobre las células osteoprogenitoras y las estimula para que se dividan y se diferencien. Los condrocitos en los discos epifisarios son regulados por el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) el cual es producido principalmente por el hígado en respuesta a la GH. Además de la IGF-I, la insulina y las hormonas tiroideas también estimulas la actividad de los condrocitos. La hipersecreción (secreción excesiva) en la infancia, causada por un defecto del mecanismo regulador de la secreción de STH o tumor productor de GH en la glándula hipófisis, produce **gigantismo**, cuya característica es un aumento anómalo en la longitud de los huesos. La falta o la hipersecreción de la GH en los niños conducen a una detención del crecimiento de los huesos largos y a un **enanismo hipofisario**. La carencia o la hiposecreción grave de la hormona tiroidea durante el desarrollo del feto y del lactante también conducen a una falta de crecimiento óseo y a enanismo, un trastorno que se conoce como hipotiroidismo congénito. Cuando la hipersecreción de GH ocurre en un adulto, los huesos no crecen en longitud a causa del cierre de los discos epifisarios. En cambio, se comprueba engrosamiento óseo anómalo y agrandamiento selectivo de las manos, pies, mandíbula, nariz y huesos de la membrana del cráneo. Esta enfermedad, conocida como **acromegalia**, es producida por el aumento de la actividad de los osteoblastos en las superficies óseas.

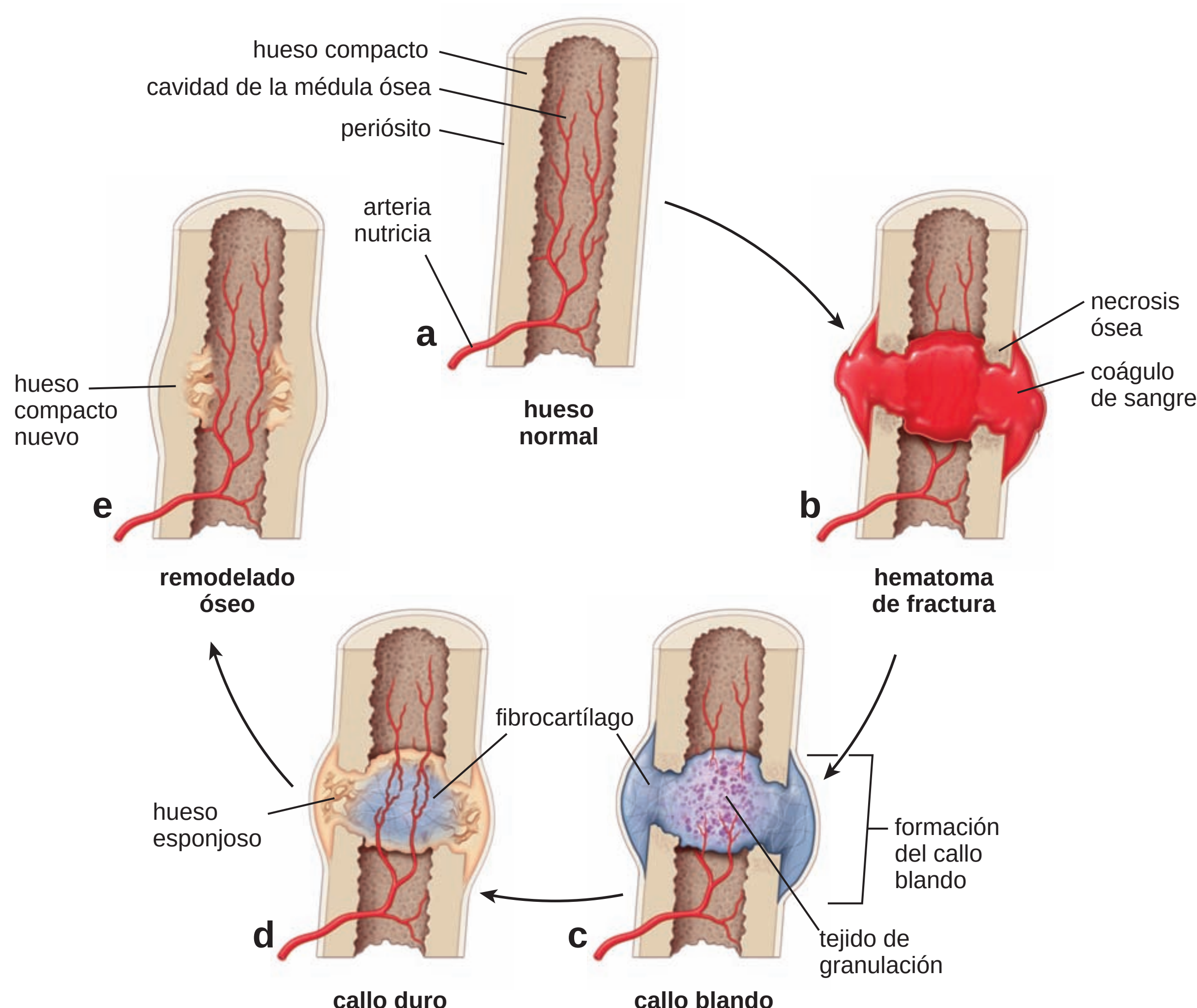


FIGURA 8-26 ▲ Fractura ósea y etapas del proceso de curación del hueso. a. Un hueso sano visto antes de la fractura. **b.** La respuesta inicial a la lesión produce un hematoma de fractura que rodea los extremos del hueso fracturado. Los extremos de los fragmentos de hueso sufren necrosis. Se desarrolla la reacción inflamatoria aguda y se manifiesta por la infiltración de neutrófilos y macrófagos, la activación de fibroblastos y la proliferación de capilares. El hematoma de fractura es reemplazado gradualmente por tejido de granulación. **c.** A medida que el tejido de granulación se hace mayor, se deposita la matriz fibrocartilaginosa. El fibrocartílago neoformado llena el vacío en el sitio de la fractura produciendo un callo blando. Esto estabiliza y une los extremos fracturados del hueso. **d.** Las células osteoprogenitoras del periostio se diferencian en osteoblastos y comienzan a depositar hueso nuevo en la superficie exterior del callo (proceso intramembranoso) hasta que el hueso nuevo forma una envoltura ósea sobre el callo blando fibrocartilaginoso. El cartílago en el callo blando se calcifica y es sustituido en forma gradual por el hueso como en la osificación endocondral. El nuevo depósito de hueso forma un callo óseo duro. El remodelado óseo del callo duro transforma tejido óseo en la estructura lamelar madura con una cavidad central de médula ósea. El callo duro se sustituye gradualmente por la acción de los osteoclastos y osteoblastos que restaura el hueso a su forma original.

El extremo del cono de corte está formado por osteoclastos que avanzan, y a los que les siguen de cerca un asa capilar y pericitos. También contiene muchas células en proceso de división celular que dan lugar a osteoblastos, pericitos adicionales y células endoteliales (se debe recordar que los osteoclastos derivan de las células progenitoras hematopoyéticas mononucleares). Los osteoclastos perforan un conducto de unos 200 μm de diámetro. Este conducto establece el diámetro del futuro sistema osteonal (de Havers). El cono de corte constituye sólo una pequeña fracción de la longitud de la unidad de remodelado óseo; por lo tanto, se ve con una frecuencia mucho menor que el cono de cierre.

Una vez establecido el diámetro del futuro sistema de Havers, los osteoblastos empiezan a llenar el conducto mediante el depósito de matriz orgánica del hueso (osteoide) en sus paredes en laminillas sucesivas. Con el tiempo, la matriz ósea de cada una de las laminillas se mineraliza. Dado que las laminillas óseas sucesivas se depositan *desde la periferia hacia el interior,* el conducto alcanza por fin el diámetro relativamente angosto del conducto osteonal maduro.

El hueso compacto maduro contiene sistemas de Havers de diferente tamaño y antigüedad.

El análisis microrradiográfico de una preparación de hueso por desgaste revela que los sistemas de Havers más jóvenes exhiben menos mineralización que los sistemas más viejos (fig. 8-25). Los sistemas de Havers se someten a una mineralización secundaria progresiva que continúa (hasta cierto punto) incluso después de que la osteona ha completado su formación. La figura 8-25 también ilustra el remodelado interno dinámico al que está sometido el hueso compacto. En el adulto, la formación ósea está en equilibrio con la resorción. En una persona anciana, la resorción a menudo excede la formación.

FIGURA 8-27 ▲ Fotomicrografía de un hueso largo fracturado en proceso de reparación. a. Esta fotomicrografía de poco aumento de un preparado teñido con H&E de una fractura ósea de 3 semanas de evolución, muestra los fragmentos del hueso unidos por el callo fibrocartilaginoso. En esta etapa, el cartílago sufre osificación endocondral. Además, los osteoblastos del periostio intervienen en la secreción de matriz ósea nueva en la superficie externa del callo. A la ***derecha*** de la foto, el callo fibrocartilaginoso está cubierto por periostio, que también sirve como sitio de fijación para el músculo esquelético. 35 X. **b.** Más aumento de la región del callo contenida en el ***rectángulo superior*** de la foto **a** que permite ver osteoblastos que revisten cordones. La mayor parte de la matriz fibrosa y cartilaginosa original en este sitio ya ha sido reemplazada por tejido óseo. El hueso inicial se deposita en la forma de tejido óseo inmaduro, que luego es reemplazado por hueso compacto maduro. 300 X. **c.** Más aumento de la región del callo contenida en el ***rectángulo inferior*** de la foto **a.** Un fragmento de hueso antiguo extraído del sitio de la fractura por el periostio ahora es contiguo al cartílago. Será eliminado por actividad osteoclástica. El cartílago se calcificará y será reemplazado por trabéculas óseas nuevas como se ve en la foto **b.** 300 X.

Si este desequilibrio es excesivo, entonces se desarrolla la osteoporosis (v. cuadro 8-2).



MINERALIZACIÓN BIOLÓGICA Y VESÍCULAS MATRICIALES

La mineralización es un fenómeno extracelular regulado por células.

La **mineralización** se lleva a cabo en la **matriz extracelular** del hueso y del cartílago, y en la dentina, el cemento y el esmalte de los dientes. La matriz de todas estas estructuras, excepto el esmalte, contiene fibrillas colágenas y sustancia fundamental. La mineralización se produce al mismo tiempo en las fibrillas colágenas y en la sustancia fundamental que las rodea. En el esmalte, la mineralización se produce dentro de la matriz extracelular secretada por el órgano del esmalte. A pesar de la localización extracelular de la mineralización biológica y el hecho de que factores fisicoquímicos son fundamentales para el proceso, *la mineralización biológica es un fenómeno regulado por células*.

La mineralización comprende la liberación de vesículas matriciales hacia la matriz ósea.

En los sitios donde se inicia la mineralización de hueso, cartílago, dentina y cemento, la concentración local de iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} en la matriz deben exceder el nivel del umbral normal. Varios acontecimientos son responsables de esta mineralización:

- La fijación de Ca^{2+} extracelular por la osteocalcina y otras sialoproteínas crea una concentración local alta de este ión.
- La concentración alta de Ca^{2+} estimula los osteoblastos para que secreten **fosfatasa alcalina** (**ALP**), que aumenta la concentración local de iones PO_4^{3-}. La concentración alta de PO_4^{3-} estimula el aumento adicional de la concentración de Ca^{2+} en donde se iniciará la mineralización.

- En esta etapa de concentraciones extracelulares altas de Ca^{2+} y PO_4^{3-} los osteoblastos liberan pequeñas vesículas matriciales (de 50 nm a 200 nm de diámetro) hacia la matriz ósea. Estas vesículas contienen ALP y pirofosfatasa que escinden iones PO_4^{3-} de otras moléculas de la matriz.
- Las vesículas matriciales que acumulan Ca^{2+} y escinden iones PO_4^{3-} causan un aumento del punto isoeléctrico local, lo cual produce la **cristalización de $CaPO^4$** en las vesículas matriciales circundantes.
- Los cristales de $CaPO^4$ inician la mineralización de la matriz por formación y depósito de cristales de hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ en la matriz que rodea a los osteoblastos.

Las vesículas matriciales derivadas de los osteoblastos son los factores esenciales que controlan el sitio donde se inicia el depósito del mineral en el osteoide. Una vez que los primeros cristales de hidroxiapatita han precipitado, crecen con rapidez por acreción hasta que se unen con los cristales vecinos producidos alrededor de otras vesículas matriciales. De esta manera, una onda de mineralización recorre el osteoide. Otras células que producen osteoide son los ameloblastos y los odontoblastos de los dientes en desarrollo.



ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL TEJIDO ÓSEO

El hueso sirve como reservorio corporal de calcio.

El mantenimiento de la concentración normal sanguínea de calcio es fundamental para la salud y la vida. El calcio puede llevarse desde la matriz ósea hasta la sangre si el nivel de calcio circulante en sangre disminuye por debajo de un punto crítico (rangos de concentración de calcio fisiológicos 8,9 mg/dl – 10,1 mg/dl). Por el contrario, si hay un exceso de calcio en sangre, este puede removerse de la sangre y almacenarse en el hueso.

Estos procesos están regulados por la **hormona paratiroidea (PTH)**, secretada por las células principales de la glándula paratiroides, y la **calcitonina**, secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides (cuadro 8-4).

- La PTH actúa sobre el hueso para elevar el nivel bajo del calcio en sangre hasta alcanzar la normalidad.
- La calcitonina actúa para bajar el nivel elevado de calcio en sangre hasta llegar a la normalidad.

La PTH estimula a los osteocitos y osteoclastos (indirectamente a través de vías de señalización de RANK-RANKL, debido a que los osteoclastos no tienen receptores de PTH) para que resorban el hueso, lo que permite la liberación de calcio hacia la sangre. Como ya se comentó (v. pág. 244-245), la resorción del hueso por los osteocitos se produce durante el remodelado osteocítico. La PTH también reduce la excreción de calcio por el riñón y estimula la absorción de calcio por el intestino delgado. La PTH actúa, para mantener la homeostasis mediante la estimulación del riñón para que excrete el exceso de fosfato producido por la resorción ósea. La **calcitonina** inhibe la resorción ósea, específicamente inhibiendo los efectos de la PTH sobre los osteoclastos.

El concepto clásico sobre la acción de la PTH en relación con la regulación de el nivel de calcio en suero y la resorción ósea, es más complejo. Durante algún tiempo, se ha conocido que la PTH también puede estimular la formación ósea. En otras palabras, tiene una **acción anabólica** (aumenta la osificación) en contraste con su **acción catabólica** que causa la resorción ósea. De hecho, en ensayos clínicos en los que se administró PTH en dosis subcutáneas intermitentes a mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, han mostrado un aumento significativo en la formación ósea y la densidad mineral de los huesos. Los aumentos en la cantidad de hueso esponjoso debido al tratamiento con PTH se han mostrado en el hueso ilíaco, cuerpos vertebrales y los ejes del radio y fémur (v. cuadro 8-2). Los mecanismos probables detrás de esta acción anabólica de la PTH contraria a lo esperado, es posible que esté relacionado con su dosificación. El tratamiento corto o intermitente con PTH es anabólico; estimula la deposición ósea a través de las vías AMPc/IGF-1 en osteocitos y osteoblastos. Por el contrario, el tratamiento prolongado y continuo es catabólico; aumenta la producción de moléculas de RANKL por los osteoblastos y los linfocitos T, lo que conduce a la activación de los osteoclastos y a la resorción ósea.

Las células óseas producen hormonas endocrinas que participan en la regulación del metabolismo de fosfato y glucosa.

Descubrimientos recientes de nuevas hormonas producidas por los osteoblastos y osteocitos, incluyen el esqueleto en el grupo de los órganos endocrinos que son responsables de la homeostasis mineral y nutricional. Estas hormonas son las siguientes:

- El **factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF-23)**, que es producido por los osteocitos, regula las concentraciones de fosfato sérico mediante la alteración de las concentraciones de vitamina D activa y la actividad de los transportadores de fosfato específicos en el riñón. El FGF-23 es un factor importante al colaborar con la PTH en la eliminación del exceso de fosfato liberado de las hidroxiapatitas durante la resorción ósea.
- La **osteocalcina**, que es producida por los osteoblastos, está vinculada con una nueva vía de regulación energética y metabólica de la glucosa. Su objetivo son los adipocitos y las células productoras de insulina en el páncreas.

Tanto el FGF-23 como la osteocalcina funcionan como hormonas endocrinas clásicas; es decir, que se producen exclusivamente en el tejido óseo y actúan sobre órganos blanco distantes mediante un mecanismo regulador de retroalimentación. El entendimiento de la función endocrina del tejido óseo mejorará el diagnóstico y tratamiento de pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus y otros trastornos metabólicos.



BIOLOGÍA DE LA REPARACIÓN ÓSEA

El hueso puede repararse a sí mismo después de la lesión, ya sea por un proceso de curación ósea directa (primaria) o indirecta (secundaria).

La reparación de la fractura ósea puede ocurrir en dos procesos: la curación del hueso en forma directa o indirecta. La **curación ósea directa (primaria)** se produce cuando el hueso

fracturado se estabiliza quirúrgicamente con placas de compresión y se restringe por completo el movimiento entre los fragmentos fracturados del hueso. En este proceso, el hueso sufre un remodelado interno similar al del hueso maduro. Los conos de corte formados por los osteoclastos cruzan la línea de fractura y generan conductos de resorción longitudinales, que después se llenan con osteoblastos productores de hueso que residen en los conos de cierre (v. la pág. 260 para más detalles). Este proceso da lugar en forma simultánea a la generación de una unión ósea y a la restauración de los sistemas de Havers.

La **curación ósea indirecta (secundaria)** implica respuestas del periostio y de los tejidos blandos circundantes, así como la formación de hueso endocondral e intramembranoso. Este tipo de reparación ósea se produce en las fracturas que son tratadas con fijación ósea no rígida o semirrígida (es decir, el tratamiento con escayolas, aparatos ortopédicos de fractura, fijación externa, enclavado intramedular o aplicación de placas de metal sobre el espacio de fractura). Las principales etapas de la cicatrización ósea indirecta se muestran en la figura 8-26.

La fractura de hueso inicia una respuesta inflamatoria aguda que es necesaria para la curación del mismo.

La respuesta inicial a la **fractura** ósea es similar a la respuesta frente a cualquier lesión que produce destrucción de tejido y hemorragia. Inicialmente, se forma un **hematoma de fractura** (acumulación de sangre que rodea extremos de la fractura de los huesos) (fig. 8-26b) y se observa necrosis ósea en los extremos de los fragmentos del hueso fracturado. La lesión de los tejidos blandos y la desgranulación de las plaquetas de los coágulos sanguíneos, son responsables de la secreción de citocinas (p. ej., TNF-α, IL-1, IL-6, IL-11, IL-18) y del inicio de la respuesta inflamatoria aguda.

Este proceso se refleja por la infiltración de los neutrófilos seguida por la migración de los macrófagos. A continuación, los fibroblastos y los capilares proliferan y crecen en el sitio de la lesión. Además, las células madre mesenquimatosas específicas llegan al lugar de la lesión desde los tejidos blandos circundantes y la médula ósea. El hematoma de fractura, que en un principio contenía eritrocitos atrapados dentro de una red de fibrina, se sustituye en forma gradual por **tejido de granulación**, un tipo de tejido conjuntivo laxo recién formado que contiene fibras de colágeno de tipo III y tipo II. Tanto los fibroblastos como las células del periostio participan durante esta fase de la curación.

El tejido de granulación se transforma en callo blando fibrocartilaginoso, que contribuye a que la fractura tenga una estructura estable y semirrígida.

A medida que el tejido de granulación se vuelve más denso, los condroblastos se diferencian del revestimiento del periostio y la matriz del cartílago recién producida invade la periferia del tejido de granulación.

El tejido conjuntivo denso y el cartílago recién formado crecen y cubren el hueso en el sitio de fractura y producen un **callo blando** (fig. 8-26c). Este callo se forma con independencia de las zonas fracturadas que están en aposición inmediata la una de la otra, y contribuye a estabilizar y unir el hueso fracturado (fig. 8-27).

El callo óseo reemplaza el fibrocartílago en el sitio de fractura y permite la carga de peso.

Mientras el callo se está formando, las células osteoprogenitoras del periostio se dividen y se diferencian en osteoblastos. Los osteoblastos recién formados comienzan a depositar osteoide en la superficie exterior del callo (proceso intramembranoso) a una distancia de la fractura. Esta nueva formación de hueso progresa hacia el sitio de la fractura hasta que el hueso nuevo forma una envoltura sobre el callo fibrocartilaginoso. Los brotes osteogénicos de este nuevo hueso invaden el callo y comienzan a depositar tejido óseo dentro del mismo, con lo que se reemplaza gradualmente el callo fibroso y cartilaginoso original por un **callo duro** (fig. 8-26d). Además, la proliferación y la diferenciación del endostio se producen en la cavidad medular y el hueso crece desde ambos extremos de la fractura hacia el centro. Cuando este hueso se une, la unión ósea del hueso fracturado, producida por los osteoblastos y derivada tanto del periostio como del endostio, consiste en hueso esponjoso. Al igual que en la formación de hueso endocondral, el hueso esponjoso se reemplaza gradualmente por tejido óseo. El callo duro se torna más sólido y mecánicamente rígido.

El proceso de remodelado restaura la forma original del hueso.

Si bien el callo duro tiene una estructura rígida que proporciona estabilidad mecánica a la zona de la fractura, no restaura por completo las propiedades del hueso normal. El callo duro se somete al remodelado óseo a fin de transformar el depósito de nuevo tejido óseo en un hueso maduro lamelar. Después de esto, la cavidad de la médula ósea necesita restaurarse. Mientras se está formando hueso compacto, se eliminan los restos del callo duro por la acción de los osteoclastos y el **remodelado óseo** gradual restaura el hueso a su forma original (fig. 8-26e).

En personas sanas, este proceso suele durar de 6 a 12 semanas, según la gravedad de la fractura y el hueso específico que se haya fracturado. El proceso inflamatorio tiene una duración de aproximadamente 1 semana. Por lo general, se acompaña de dolor e inflamación, y conduce a la formación de tejido de granulación. El callo blando se forma en unas 2 a 3 semanas después de la fractura, y el callo duro en el que los fragmentos fracturados están firmemente unidos por hueso nuevo, requiere de 3 a 4 meses para desarrollarse. El proceso de remodelado óseo puede durar desde unos pocos meses a varios años hasta que el hueso vuelve por completo a su forma original. Ajustar el hueso (es decir, devolverlo a la configuración anatómica normal) y mantener las piezas en su lugar por medio de fijación interna (con clavos, tornillos o placas) o fijación externa (con férulas, escayolas o tutores externos), acelera el proceso de curación.

Puntos esenciales
El tejido óseo



GENERALIDADES DEL TEJIDO ÓSEO

- El **tejido óseo** es un tipo de tejido conjuntivo especializado que se caracteriza por una **matriz extracelular mineralizada** que almacena el calcio y fosfato. El tejido óseo contribuye a la estructura esquelética, que soporta el cuerpo, protege las estructuras vitales, proporciona bases mecánicas para el movimiento corporal, y alberga la médula ósea.

MATRIZ CELULAR Y EXTRACELULAR

- Los **osteoblastos** se diferencian a partir de células osteoprogenitoras y secretan **osteoide**, una matriz ósea no mineralizada que sufre mineralización desencadenada por vesículas matriciales.
- Los **osteocitos** son células óseas maduras encerradas dentro de **lagunas** de la matriz ósea. Se comunican con otros osteocitos por una red de procesos celulares largos que ocupan **canalículos**, y que responden a las fuerzas mecánicas aplicadas al hueso.
- Los **osteoclastos** se diferencian a partir de células progenitoras hematopoyéticas; reabsorben la matriz ósea durante la formación y el remodelado del hueso. Se diferencian y maduran bajo el control del **mecanismo de señalización de RANK–RANKL.**
- La **matriz ósea** contiene principalmente colágeno tipo I junto con otras proteínas no colágenas y proteínas reguladoras.

ESTRUCTURA GENERAL DE LOS HUESOS

- Los huesos se clasifican según su forma. Los **huesos largos** son de forma tubular y se componen de dos extremos (**epífisis proximal y distal**) y un eje largo (**diáfisis**).
- La unión entre la diáfisis y las epífisis es la **metáfisis**.
- El hueso está cubierto por el **periostio**, una membrana de tejido conjuntivo que se adhiere a la superficie exterior mediante las **fibras de Sharpey**. El periostio contiene una capa de células osteoprogenitoras (periosteales) que pueden diferenciarse en osteoblastos.
- Las cavidades óseas están revestidas por el **endostio**, una sola capa de células que contiene células osteoprogenitoras (endosteales), osteoblastos y osteoclastos.
- Los huesos se articulan con huesos vecinos mediante **articulaciones sinoviales**, una conexión móvil. Las superficies articulares que forman zonas de contacto entre dos huesos están cubiertas por hialina (articular) del cartílago.

ESTRUCTURA GENERAL DEL TEJIDO ÓSEO

- El tejido óseo formado durante el desarrollo se denomina **hueso inmaduro (tejido)**.
- Se diferencia del **hueso maduro (lamelar)** en la disposición de las fibras colágenas.
- El tejido óseo se clasifica ya sea como **compacto** (denso) o **esponjoso** (trabecular). El hueso compacto está por fuera y por debajo del periostio, mientras que una malla esponjosa interna de cordones forma el hueso esponjoso.
- El **hueso maduro (lamelar)** está compuesto principalmente por **osteonas (sistemas de Havers)**. Estas estructuras lamelares concéntricas se organizan alrededor de un **conducto osteonal (de Havers)** que contiene el suministro nervioso y vascular de la osteona. Los **conductos de perforación (de Volkmann)** están dispuestos perpendicularmente y conectan los conductos osteonales uno con otro.
- Las lagunas entre laminillas concéntricas contienen osteocitos que están intercomunicados con otros osteocitos y con el conducto osteonal mediante canalículos.

FORMACIÓN ÓSEA

- El desarrollo de hueso se clasifica como **endocondral** (un modelo cartilaginoso sirve como precursor óseo) u **osificación intramembranosa** (sin la participación de un precursor cartilaginoso).
- Los huesos planos del cráneo, mandíbula y clavícula se desarrollan por osificación intramembranosa; todos los otros huesos se desarrollan por osificación endocondral.
- En la **osificación endocondral**, se forma el **modelo de cartílago hialino**. A continuación, las células osteoprogenitoras que rodean este modelo se diferencian en células formadoras de hueso que inicialmente depositan hueso en la superficie del cartílago (**collar óseo** periosteal) y después penetran en la diáfisis para formar el **centro de osificación** primario.
- Los centros primarios y secundarios de osificación están separados por el **disco epifisario**, que provee una fuente de cartílago nueva involucrada en el crecimiento óseo que se observa en niños y adolescentes.
- El **disco epifisario** tiene varias zonas (cartílago de reserva, proliferación, hipertrofia, cartílago calcificado y resorción). El cartílago calcificado y resorbido se sustituye por hueso.

CRECIMIENTO, REMODELADO Y REPARACIÓN ÓSEA

- El alargamiento del hueso endocondral depende del **crecimiento intersticial del cartílago** en el disco epifisario.
- El hueso aumenta su ancho (diámetro) mediante el **crecimiento por aposición** de nuevo hueso que se produce entre el hueso compacto y el periostio.
- El hueso está en constante remodelación durante toda la vida por las **unidades de remodelado óseo** compuestas por osteoclastos y osteoblastos. Este proceso permite que el hueso cambie de forma en respuesta a la carga mecánica.
- El hueso se autorrepara después de la lesión, ya sea por un **proceso de curación ósea directo (primario)** o **indirecto (secundario)**.
- Después de la lesión, las células del periostio se activan para producir un **callo blando (fibrocartílago)**, que se sustituye posteriormente por un **callo duro (óseo)**.

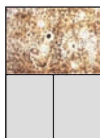
ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL HUESO

- El hueso sirve como un **depósito de Ca^{2+}** en el cuerpo. El Ca2+ puede ser retirado de hueso si la concentración sanguínea circulante del mismo cae por debajo del valor crítico. Asimismo, el exceso de Ca^{2+} puede eliminarse de la sangre y almacenarse en el hueso.
- El mantenimiento de la concentración sanguínea Ca^{2+} está regulado por la **hormona paratiroidea (PTH)**, secretada por las glándulas paratiroides y por la **calcitonina**, secretada por la glándula tiroides.
- La **PTH** estimula tanto los osteocitos como los osteoclastos (indirectamente a través de vías de señalización de RANK-RANKL ya que los osteoclastos no tienen receptores de PTH) para resorber hueso, y aumenta, de este modo, la concentración sanguínea de Ca^{2+}.
- La **calcitonina** inhibe la resorción ósea mediante la inhibición de los efectos de la PTH sobre los osteoclastos, lo que reduce la concentración sanguínea de Ca^{2+}.

LÁMINA 11 Hueso, método de desgaste

El **hueso** es un tejido conjuntivo especializado que se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada. El fosfato de calcio, en forma de cristales de hidroxiapatita [Ca_{10} $(PO_4)_6OH_2$], se deposita a lo largo de las fibrillas de colágeno y en la sustancia fundamental de proteoglucanos. El hueso sirve como sitio de almacenamiento de calcio y fosfato, que pueden liberarse en la sangre para mantener las concentraciones homeostáticas. Los **osteocitos** residen en lagunas en la matriz ósea y extienden evaginaciones celulares finas en canalículos que comunican las lagunas, formando así una red continua de las células dentro del tejido mineralizado. Los huesos son órganos del sistema esquelético; el tejido óseo es el componente estructural de los huesos.

Los preparados de hueso por desgaste se obtienen sin el uso de fijadores; simplemente se deja que el tejido se seque. Luego se cortan rebanadas delgadas de huesos secos con una sierra y se desgastan a una delgadez que permita la visualización con un microscopio óptico. Las muestras se pueden tratar con tinta china para definir los espacios que antes estuvieron ocupados por materia orgánica, por ejemplo, células, vasos sanguíneos y matriz no mineralizada. Un método más sencillo es montar el tejido desgastado en un portaobjetos con un medio viscoso que mantenga el aire atrapado en algunos de los espacios, como en la muestra de esta lámina. Aquí, algunos de los conductos osteonales y un conducto de perforación se llenan con el medio de montaje, lo cual los torna translúcidos en lugar de verse negros. El valor de las muestras preparadas de esta manera reside en que permiten ver la arquitectura del hueso compacto.



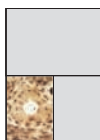
Hueso desgastado, hueso largo, ser humano, 80X.

Esta figura muestra un corte transversal de un hueso largo visto con poco aumento e incluye el aspecto exterior o periférico, identificado por la presencia de **laminillas circunferenciales** (*CL*). (La superficie externa o perióstica del hueso no está incluida en la fotomicrografía.) A la derecha están las **osteonas** (*O*) o los sistemas de Havers que aparecen como siluetas circulares. Entre las osteonas están las **laminillas intersticiales** (*IL*), que son los restos de osteonas antiguas.

Las osteonas, en esencia, son estructuras cilíndricas. En la diáfisis de un hueso largo, el eje mayor de las osteonas está orientado en paralelo al eje mayor del hueso. Por lo tanto, un corte transversal a través de la diáfisis de un hueso largo mostrará las osteonas en secciones transversales, como en esta figura. En el centro de cada osteona está el **conducto osteonal (de Havers)** *(HC)* que contiene vasos sanguíneos, tejido conjuntivo y células que recubren la superficie del material óseo. Debido a que el material orgánico no se conserva en los preparados por desgaste, los conductos de Havers y otros espacios se verán en negro, como lo hacen aquí, si se llenan con tinta china o aire. Las capas concéntricas de sustancia mineralizada, las laminillas concéntricas, que rodean el conducto de Havers se parecen a los anillos de crecimiento de un árbol. El conducto también está rodeado por lagunas de disposición concéntrica. Éstas aparecen como pequeñas estructuras, oscuras y alargadas.

Durante el período de crecimiento óseo y durante la vida adulta, se produce un remodelado interno constante del hueso. Esto involucra la destrucción de osteonas y la formación de otras nuevas. Sin embargo, la degradación de una osteona suele no ser completa; parte de ella puede permanecer intacta. Por otra parte, porciones de osteonas contiguas también pueden estar parcialmente destruidas. Una osteona nueva vuelve a ocupar el espacio creado por el proceso de degradación. Los restos de los osteonas anteriores se convierten en las laminillas intersticiales.

Los vasos sanguíneos llegan a los conductos de Havers desde la médula a través de otros túneles llamados **conductos perforantes (de Volkmann)** *(VC)*. En algunos casos, como éste, los conductos de Volkmann viajan de un conducto de Havers a otro. Los conductos de Volkmann pueden distinguirse de los conductos de Havers porque atraviesan las laminillas, mientras que conductos de Havers están rodeados por anillos concéntricos de estas laminillas.



Hueso largo desgastado, osteona, ser humano, 300X.

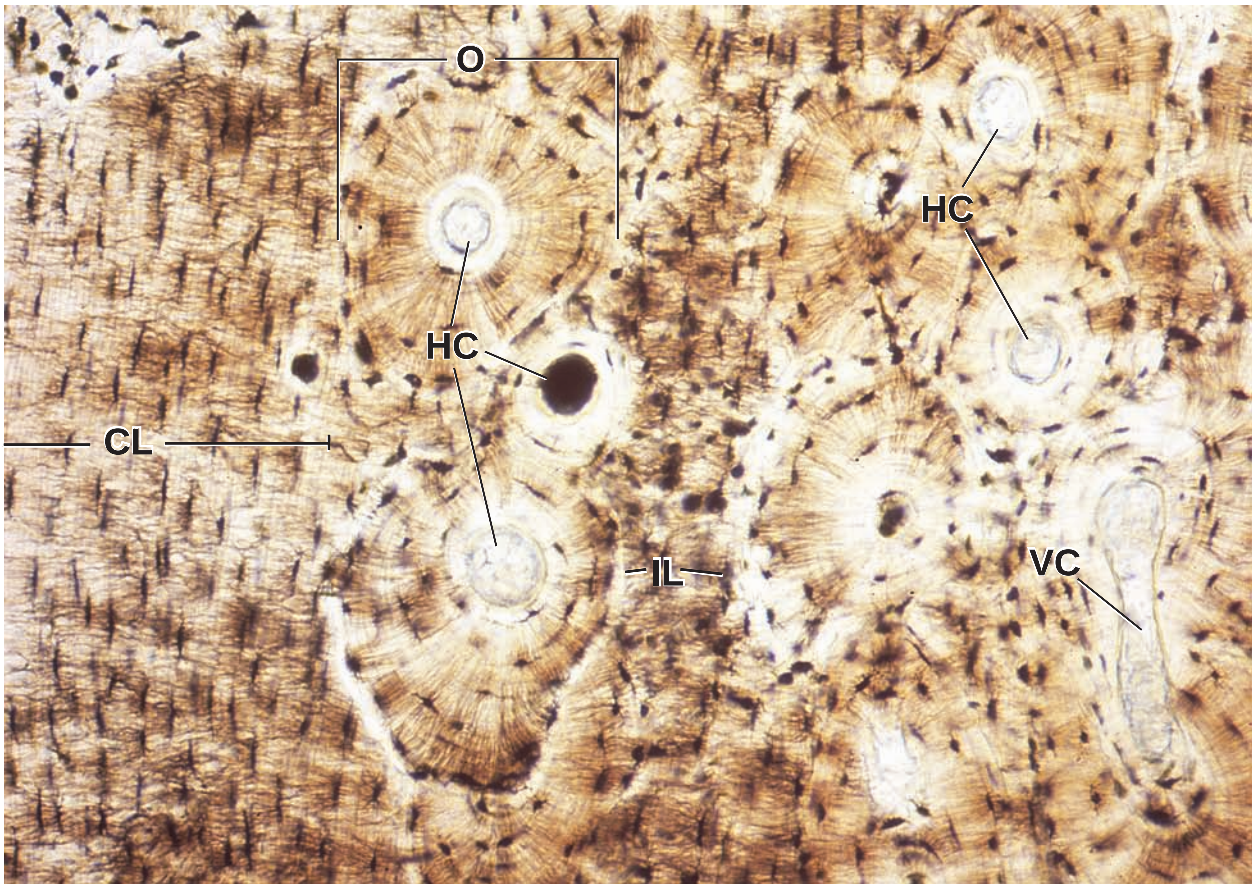
Esta figura muestra una mayor ampliación de la fotomicrografía de la osteona señalada en la parte superior de la figura. Incluye algunas de las laminillas intersticiales (*IL*) que ahora se ve en la parte inferior de la fotomicrografía (la fotomicrografía se ha reorientado). Nótense las lagunas (*L*) y las finas proyecciones filiformes que emanan de ellas. Estas proyecciones representan los canalículos, espacios dentro de la matriz ósea que contienen evaginaciones citoplasmáticas del osteocito. Los canalículos de cada laguna están comunicados con los de las lagunas vecinas para formar un sistema de conductos en tres dimensiones a lo largo del hueso.

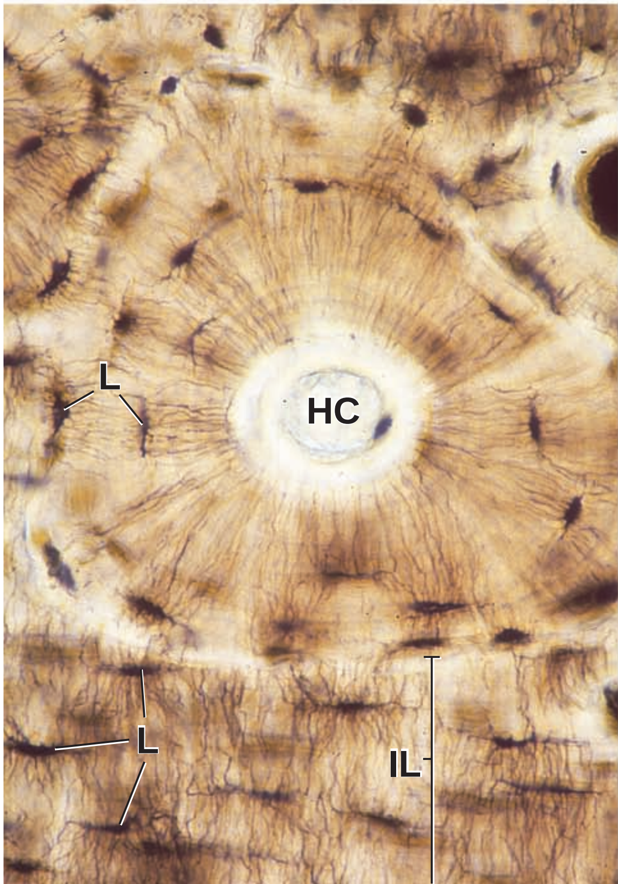


Hueso largo desgastado, ser humano, 400X.

En un aumento aún mayor, las **laminillas circunferenciales** se encuentran alrededor de la diáfisis del hueso largo en las superficies óseas externa e interna. Los osteoblastos que contribuyen a la formación de laminillas circunferenciales en estos sitios provienen del periostio y del endostio, respectivamente; mientras que las osteonas son formadas por osteoblastos del conducto del sistema de Havers en desarrollo. Esta figura revela no sólo los canalículos sino también las laminillas del hueso. Estas últimas están apenas definidas por las líneas tenues (*flechas*) que se extienden por la fotomicrografía. Las fibras de colágeno en las laminillas vecinas están orientadas en diferentes direcciones. Este cambio de orientación es la causa de la línea tenue o interfaz entre las laminillas contiguas.

CL, laminillas circunferenciales
HC, conducto de Havers
IL, laminillas intersticiales
L, laguna
O, osteona,
VC, conducto de Volkman
Flechas, limites laminillares


O
HC
HC
CL
IL
VC


L
HC
L
IL

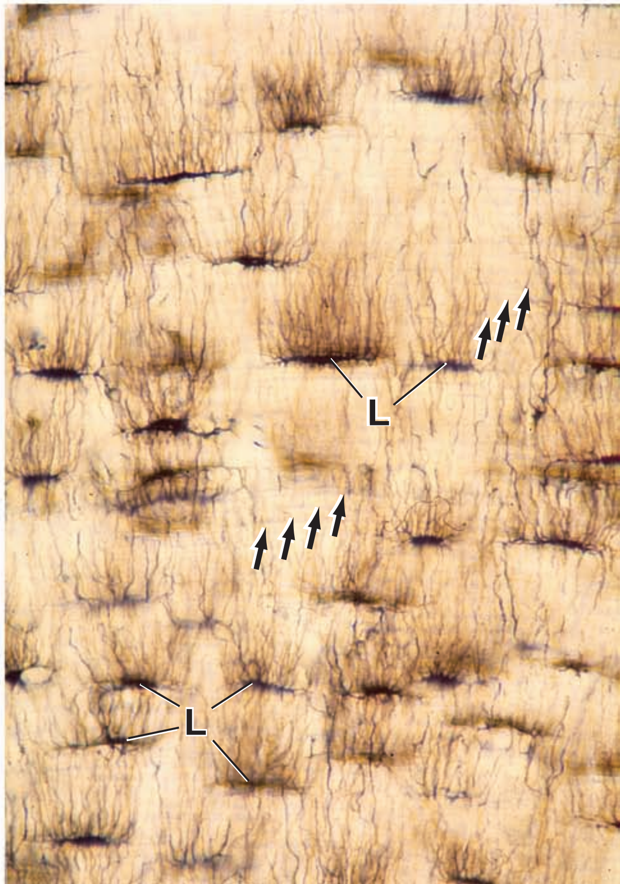
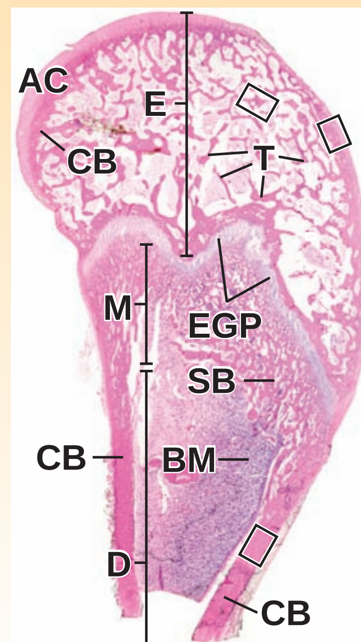

L
L

LÁMINA 12 Tejido óseo y huesos

El **hueso** representa uno de los tejidos conjuntivos especializados. Se caracteriza por una matriz extracelular mineralizada. La mineralización de la matriz distingue el tejido óseo de otros tejidos conjuntivos y lo convierte en un tejido muy duro capaz de proporcionar soporte y protección al cuerpo. El mineral es fosfato de calcio en forma de cristales de hidroxiapatita. El hueso también proporciona un sitio de almacenamiento para el calcio y el fosfato. Ambos elementos pueden movilizarse desde la matriz ósea y ser captados por la sangre, para mantener las concentraciones normales según la necesidad. La matriz ósea contiene colágeno tipo I y, en pequeñas cantidades, varios tipos de colágeno, es decir, los tipos V, III, XI y XIII. Otras proteínas de la matriz constituyen la sustancia fundamental del hueso, como macromoléculas de proteoglucanos, glucoproteínas multiadhesivas, factores de crecimiento y citocinas. El hueso se estudia normalmente en preparados histológicos en los que se ha eliminado el contenido de calcio (hueso descalcificado), lo que permite cortarlo como otros tejidos blandos.

Fotomicrografía DE ORIENTACIÓN: La fotomicrografía de orientación muestra el extremo proximal de un húmero descalcificado de un lactante. El interior de la cabeza del hueso, la **epífisis** *(E)*, consiste en tejido óseo esponjoso (trabecular) de hueso compuesto por una red anastomosada de **cordones** *(T)* en forma de espículas óseas. La porción externa consta de una capa densa de tejido óseo conocido como hueso **compacto** *(CB)*. Su espesor varía en diferentes partes del hueso. La porción más amplia del hueso adyacente al **disco epifisario** *(EGP)*, conocida como **metáfisis** (M) contiene **hueso esponjoso** *(SB)*. El cuerpo de este hueso, la **diáfisis** *(D)*, también se compone de **hueso compacto** *(CB)* y la cavidad está llena de **médula ósea** *(BM)*, que en esta etapa de la vida se compone de tejido hematopoyético activo. El tejido cartilaginoso también es un componente del hueso y se encuentra como **cartílago articular** *(AC)* y como un **disco epifisario** *(EGP)* de los huesos en crecimiento.





Superficie articular, hueso largo, ser humano, H&E, 178X.

Aquí se muestra con más aumento, la superficie articular de la epífisis incluida en el rectángulo superior derecho en la fotomicrografía de orientación que contiene cartílago articular y el tejido óseo subyacente. La zona de tinción más clara es el **cartílago articular** *(AC)* de la articulación glenohumeral *(hombro)*. Obsérvese la presencia de grupos isógenos de condrocitos *(Ch)*, un rasgo característico del cartílago en crecimiento. Por debajo del tejido cartilaginoso se halla una zona de tinción más oscura de **hueso compacto** *(CB)*. Se puede distinguir del cartílago por la presencia de conductos de Havers *(HC)* y por la disposición de los osteocitos *(Oc)*. Los osteocitos se encuentran dentro de la matriz ósea, pero normalmente sólo se reconocen por sus núcleos. Debido a que la matriz ósea se establece en capas *(laminillas)*, es característico que el hueso exhiba patrones lineales o circulares que rodean los conductos de Havers. Los espacios irregulares vistos en el tejido óseo son **conductos de resorción** *(RC)* que contienen, además de los vasos sanguíneos, los osteoclastos y los osteoblastos. La presencia de conductos de resorción indica un proceso activo del remodelado óseo.



Hueso compacto, hueso largo, ser humano, H&E, 135X.

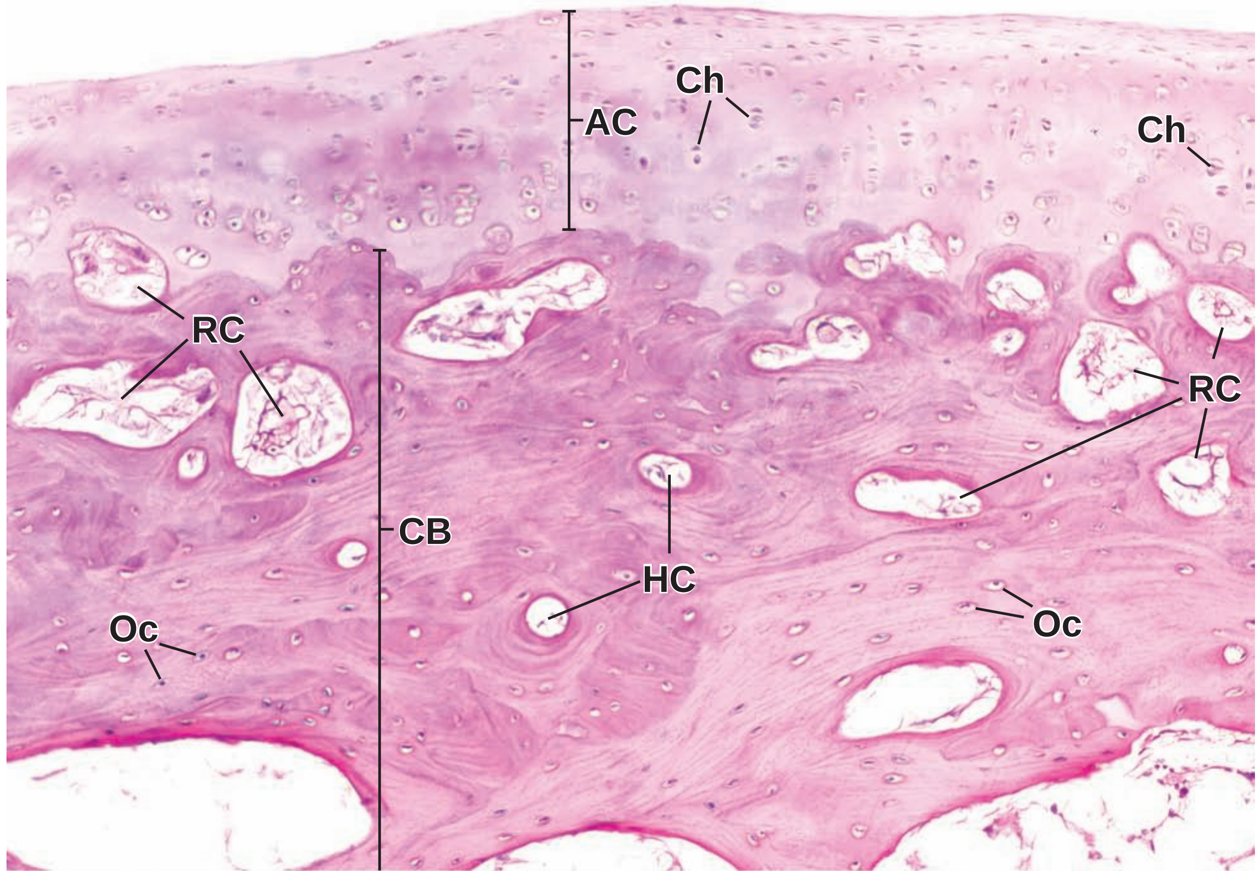
Aquí se muestra con más aumento el tejido óseo de la diáfisis en el *rectángulo inferior derecho* de la fotomicrografía de orientación. La superficie externa del hueso está cubierta por tejido conjuntivo denso conocido como **periostio** (P). El tejido restante en la fotomicrografía es **hueso compacto** (*CB*). Los conductos de Havers (*HC*) están rodeados por osteocitos (*Oc*) y se identifican por sus núcleos dentro de la matriz ósea. Otra característica que vale la pena señalar en este hueso en crecimiento, es la presencia de células de resorción ósea conocidas como **osteoclastos** (*Ocl*). Son grandes células multinucleadas encontradas en los sitios donde se está llevando a cabo el remodelado óseo (v. lámina 14).



Hueso esponjoso, hueso largo, ser humano, H&E, 135X.

El área en el rectángulo superior izquierdo de la fotomicrografía de orientación, contiene hueso esponjoso en la epífisis que aquí se muestra con más aumento. Si bien el tejido óseo en este sitio forma una estructura tridimensional que consiste en cordones ramificados, su organización estructural y los componentes son los mismos que los observados en el hueso compacto. Nótense los núcleos de los **osteocitos** (*Oc*). A medida que el hueso madura, el tejido óseo se reorganiza y forma osteonas (*O*), que consisten en conductos de Havers (*HC*) y capas circundantes (laminillas) de la matriz ósea. Los dos espacios circulares son los **conductos de resorción** (*RC*), en los que el tejido óseo se ha resorbido para ser reemplazado por tejido nuevo en forma de osteonas. Los espacios que rodean el hueso esponjoso contienen médula ósea que consiste principalmente en adipocitos. También están presentes otras células que tienen la capacidad de formar tejido óseo o hematopoyético.

AC, cartílago articular
BM, médula ósea
CB, hueso compacto
Ch, condrocitos
D, diáfisis
E, epífisis
EGP, disco epifisario
HC, conducto de Havers
M, metáfisis
O, osteonas
Oc, osteocitos
Ocl, osteoclastos
P, periostio
RC, conducto de resorción
SB, hueso esponjoso
T, cordones


AC
Ch
Ch
RC
RC
CB
HC
Oc
Oc

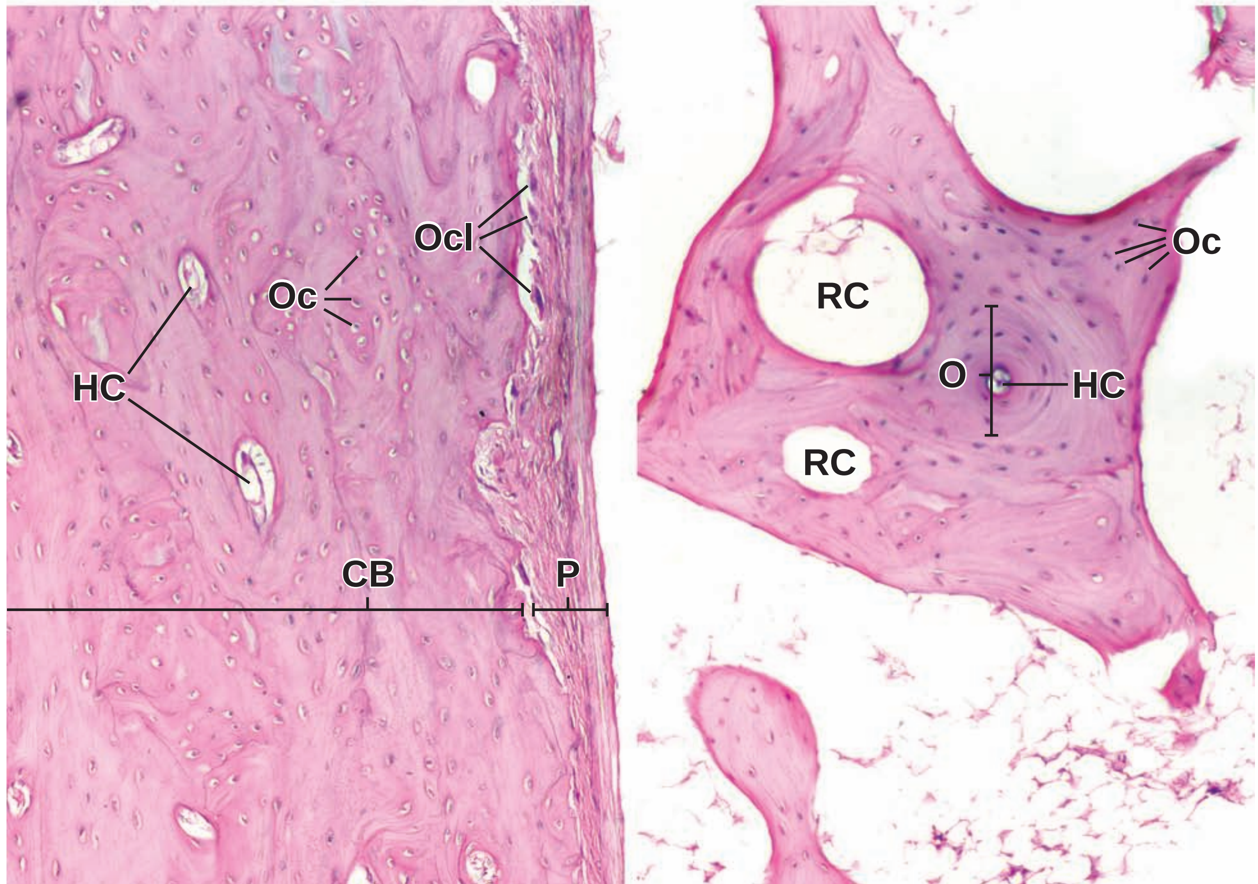

Ocl
Oc
HC
CB
P
Oc
RC
O
HC
RC

LÁMINA 13 Osificación endocondral I

La osificación endocondral implica un modelo de cartílago que representa un precursor cartilaginoso del hueso recién formado. El modelo de cartílago aparece como una versión en miniatura del hueso futuro. El hueso que surge mediante este proceso se forma por eliminación del modelo de cartílago y, al mismo tiempo, su sustitución por tejido óseo. El primer signo de formación de hueso es la aparición de células formadoras de hueso alrededor del eje (diáfisis) del modelo de cartílago. Las células formadoras de hueso, llamadas **osteoblastos**, derivan de las células osteoprogenitoras en el mesénquima circundante. Los osteoblastos secretan colágenos, sialoproteínas óseas, osteocalcina y otros componentes de la matriz ósea. La deposición inicial de estos productos se conoce como collar óseo periosteal y contiene osteoide (hueso no mineralizado), que más tarde se mineraliza. Con el establecimiento inicial de este collar óseo periosteal, los condrocitos en el centro del modelo de cartílago se hipertrofian (v. fig. superior), lo que conduce a su muerte, y la matriz cartilaginosa en esta región se calcifica. Al mismo tiempo, los vasos sanguíneos crecen a través del collar óseo delgado y vascularizan el centro de la diáfisis del hueso, lo que permite la infiltración de las células precursoras de la médula ósea. Las células osteoprogenitoras entran en la cavidad medular con los vasos sanguíneos y se diferencian en osteoblastos. En los huesos largos, este proceso se repite en las epífisis del modelo de cartílago (v. fotomicrografía inferior). El proceso de la deposición real de hueso se describe y se ilustra en la siguiente lámina.



Hueso en desarrollo, dedo fetal, simio, H&E, 240X.

En esta fotomicrografía se ve una etapa inicial en el proceso de formación de hueso endocondral en el dedo fetal. La **epífisis** *(E)* proximal y distal de este hueso en desarrollo están hechas de cartílago. Este hueso del dedo fetal está comunicado por articulaciones con otros huesos; obsérvense las **cavidades articulares** *(JC)* en ambos bordes de esta fotomicrografía. La zona intermedia de este hueso largo revela condrocitos que han sufrido una **hipertrofia marcada** *(HCh)*. El citoplasma de estos condrocitos aparece muy claro. Sus núcleos, cuando se incluyen en el plano de corte, parecen pequeños cuerpos basófilos condensados. Nótese cómo la matriz del cartílago en esta región se calcifica y se comprime en bandas lineales estrechas de tejido circundante a los condrocitos. La matriz de **cartílago calcificada** *(CCM)* se tiñe más intensamente con hematoxilina en preparados rutina con H&E y parece más oscura. En esta etapa de desarrollo, el tejido óseo se ha producido para formar el **collar óseo periosteal** *(BC)* alrededor del modelo de cartílago. Este tejido óseo se produce por el crecimiento por aposición de células formadoras de hueso que derivaron del mesénquima en el tejido que rodea el cartílago. Este proceso representa la formación de hueso intramembranoso, que se describirá más adelante.



Hueso en desarrollo, dedo fetal, ser humano, H&E, 60X.

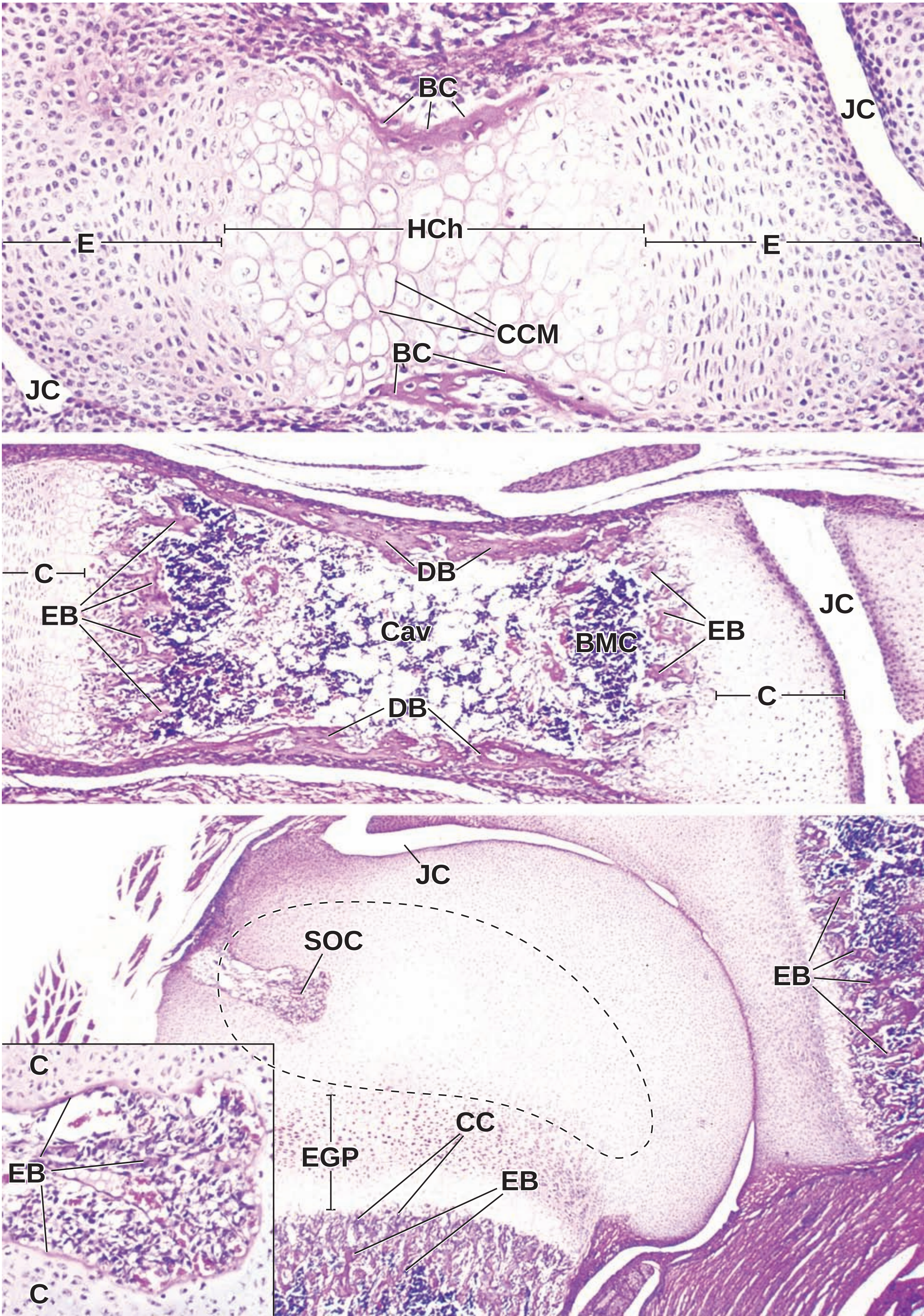
El hueso que se muestra en esta fotomicrografía representa una etapa posterior del desarrollo. La mayor parte de la diáfisis del hueso contiene cavidad **medular ósea** *(Cav)* llena de médula ósea, parte de la cual es altamente celular y representa las acumulaciones de células de la **médula ósea** *(BMC)* que son hematopoyéticas. Las zonas que no se tiñen consisten en tejido adiposo, que ocupa la mayor parte del resto de la cavidad de la médula ósea. El collar óseo delgado visto antes ahora se ha convertido en una masa relativamente más gruesa del **hueso diafisario** *(DB)*. La parte del hueso en el que el tejido óseo se está depositando por la formación de **hueso endocondral** *(EB)* se ve en ambos extremos de la cavidad medular ósea. Debe tenerse en cuenta que su carácter eosinófilo es similar al hueso diafisario. A medida que estos procesos continúan en el eje del hueso, **el cartílago** *(C)* tanto en la epífisis proximal como distal está invadido por vasos sanguíneos y tejido conjuntivo a partir del periostio *(brote perióstico)*, y sufre los mismos cambios que se produjeron anteriormente en el eje *(excepto que no se forma el collar óseo periosteal)*.



Hueso en desarrollo, epífisis proximal del hueso largo, ser humano, H&E 60X; recuadro 200X.

Esta fotomicrografía muestra un considerable avance en el desarrollo óseo en relación al hueso de la fotomicrografía anterior. Se ha establecido un centro de **osificación secundario** *(SOC)* en la epífisis proximal de este hueso largo. Un poco más tarde, se formará un centro de osificación epifisaria similar en el extremo distal del hueso. El proceso de formación de hueso endocondral se produce de la misma manera que en la diáfisis. Con el tiempo, estos centros de osificación epifisaria aumentarán de tamaño para formar cavidades mucho más grandes *(línea discontinua)*. La consecuencia de esta actividad es la formación de un **disco epifisario** *(EGP)*. Este disco, que consiste en tejido cartilaginoso, separa los centros de osificación secundarios en el extremo proximal del hueso del centro de osificación primaria formado en el eje del hueso. Este disco cartilaginoso es esencial para el crecimiento longitudinal del hueso y persistirá hasta que el crecimiento cese. *El recuadro* muestra el centro de osificación secundario con más aumento. Dentro de esta zona, ya se está produciendo nuevo **hueso endocondral** *(EB)*. El **hueso nuevo** aparece eosinófilo en contraste con la apariencia más **basófila del cartílago** *(C)* circundante. Nótese que el patrón de tinción del hueso endocondral en el centro de osificación secundario es idéntico al del **hueso endocondral** *(EB)* más abundante, que reemplaza el **cartílago calcificado** *(CC)* en el extremo superior de la diáfisis.

BC, bony collar
BC, collar óseo
BMC, células de la médula ósea
C, cartílago
Cav, cavidad medular
CC, cartílago calcificado
CCM, matriz de cartílago calcificada
DB, hueso diafisario
E, epífisis
EB, hueso endocondral
EGP, disco epifisario
HCh, condrocitos hipertróficos
JC, cavidad articular
SOC, centro de osificación secundario
Línea discontinua, centro de osificación epifisaria



BC
JC
E
HCh
E
CCM
BC
JC
C
EB
DB
Cav
BMC
EB
C
DB
JC
JC
SOC
EB
C
EB
C
EGP
CC
EB

LÁMINA 14 Osificación endocondral II

La **osificación endocondral** es el proceso principal por el cual los huesos largos (p. ej., los huesos apendiculares y de los dígitos) aumentan en longitud para alcanzar sus dimensiones adultas. Mientras haya un **disco epifisario** entre los centros primarios (diáfisis) y secundarios (epífisis) de osificación, el hueso seguirá creciendo en longitud. Durante el crecimiento del hueso, se puede identificar una zonificación definida en el disco epifisario en ambos extremos de la cavidad ósea de formación inicial. En la parte del cartílago que está más alejada de la cavidad medular ósea en ambos extremos de los huesos en crecimiento, los condrocitos individuales, separados por la matriz cartilaginosa, aún no han comenzado a participar en el proceso de osificación. Esta región se llama zona de cartílago de reserva. A medida que estos condrocitos sufren cambios que llevan a su proliferación, a su hipertrofia y, finalmente, a su muerte, su apariencia microscópica y los cambios en la matriz extracelular definen diferentes zonas funcionales de la osificación endocondral.



Osificación endocondral, epífisis de hueso largo, ser humano, H&E 80 X; recuadro 380 X.

Esta es una fotomicrografía de una epífisis vista con un aumento mayor que la observada en la lámina 13. Las diferentes zonas del cartílago del disco epifisario reflejan los cambios progresivos que se producen en el crecimiento endocondral activo del hueso. Estas zonas no están bien delineadas, y los límites entre ellas son algo arbitrarios. Progresan hacia la cavidad medular *(BM)*, de modo que la primera zona es la más alejada de la cavidad. Hay cinco zonas:

- **Zona de cartílago de reserva** (*ZRC*). Las células del cartílago de esta zona aún no han comenzado a participar en el crecimiento del hueso; por lo tanto, son células de reserva. Estas células son pequeñas, por lo general sólo una por laguna, y no están agrupadas. En algún momento, algunas de estas células proliferan y se someten a los cambios descritos para la siguiente zona.
- **Zona de proliferación** (*ZP*). Las células de esta zona sufren divisiones y aumentan en cantidad; son un poco más grandes que los condrocitos en la zona de reserva del cartílago y están cerca de sus vecinas; comienzan a formar hileras.
- **Zona de hipertrofia** (*ZH*). Las células de esta zona están alineadas en hileras y tienen un tamaño bastante mayor que las células en la zona precedente.
- **Zona de cartílago calcificado** (*ZCC*). En esta zona, la matriz del cartílago se impregna con sales de calcio. El cartílago calcificado servirá como una estructura inicial para la deposición de hueso nuevo. Los condrocitos situados en la parte más proximal de esta zona sufren apoptosis.
- **Zona de resorción** (*ZR*). Esta zona está representada por el cartílago erosionado que está en contacto directo con el tejido conjuntivo de la cavidad medular. Los pequeños vasos sanguíneos y las células osteoprogenitoras que acompañan, invaden la región ocupada previamente por los condrocitos que mueren. Forman una serie de puntas de lanza, dejando ambos lados del cartílago calcificado (*CC*) como espículas longitudinales. Las células osteoprogenitoras dan lugar a osteoblastos que comienzan a revestir las superficies de las espículas expuestas. Luego, los osteoblastos depositan hueso endocondral (*EB*) sobre las superficies de estas espículas de cartílago calcificado y forman, así, espículas mixtas como se ve en el recuadro. Nótense los osteoblastos (*Ob*), algunos de los cuales están empezando a producir hueso en aposición al cartílago calcificado (*CC*). La parte inferior derecha del detalle muestra el hueso endocondral (*EB*) con un osteocito (*Oc*) ya integrado en la matriz ósea.



Osificación endocondral, epífisis de hueso largo, ser humano, H&E 150 X; recuadro 380 X.

Se trata de un aumento mayor del área inferior de la figura anterior. Se muestran **espículas de cartílago calcificado** en las que se ha depositado hueso. En la parte inferior de la foto, las espículas ya han crecido para crear **cordones** *(T)* óseos que se anastomosan. Estos cordones iniciales todavía contienen restos de cartílago calcificado, como señala el color azulado de la matriz del cartílago (comparado con la tinción roja del hueso). Los **osteoblastos** *(Ob)* están alineados en la superficie de las espículas, donde la formación de hueso está activa. El *recuadro* revela varios osteoclastos *(Ocl)* con un aumento mayor. Están en aposición a las espículas, que son, en su mayor parte, cartílago calcificado. Se observa una pequeña cantidad de hueso, que es el material teñido de rojo. El área clara *(flecha)* corresponde al borde festoneado de los osteoclastos.

BM, médula ósea
CC, cartílago calcificado
EB, hueso endocondral
Ob, osteoblasto
Oc, osteocito
Ocl, osteoclasto
T, trabécula
ZCC, zona de cartílago calcificado
ZH, zona de hipertrofia
ZP, zona de proliferación
ZR, zona de resorción
ZRC, zona de cartílago de reserva
Flecha, borde festoneado del osteoclasto

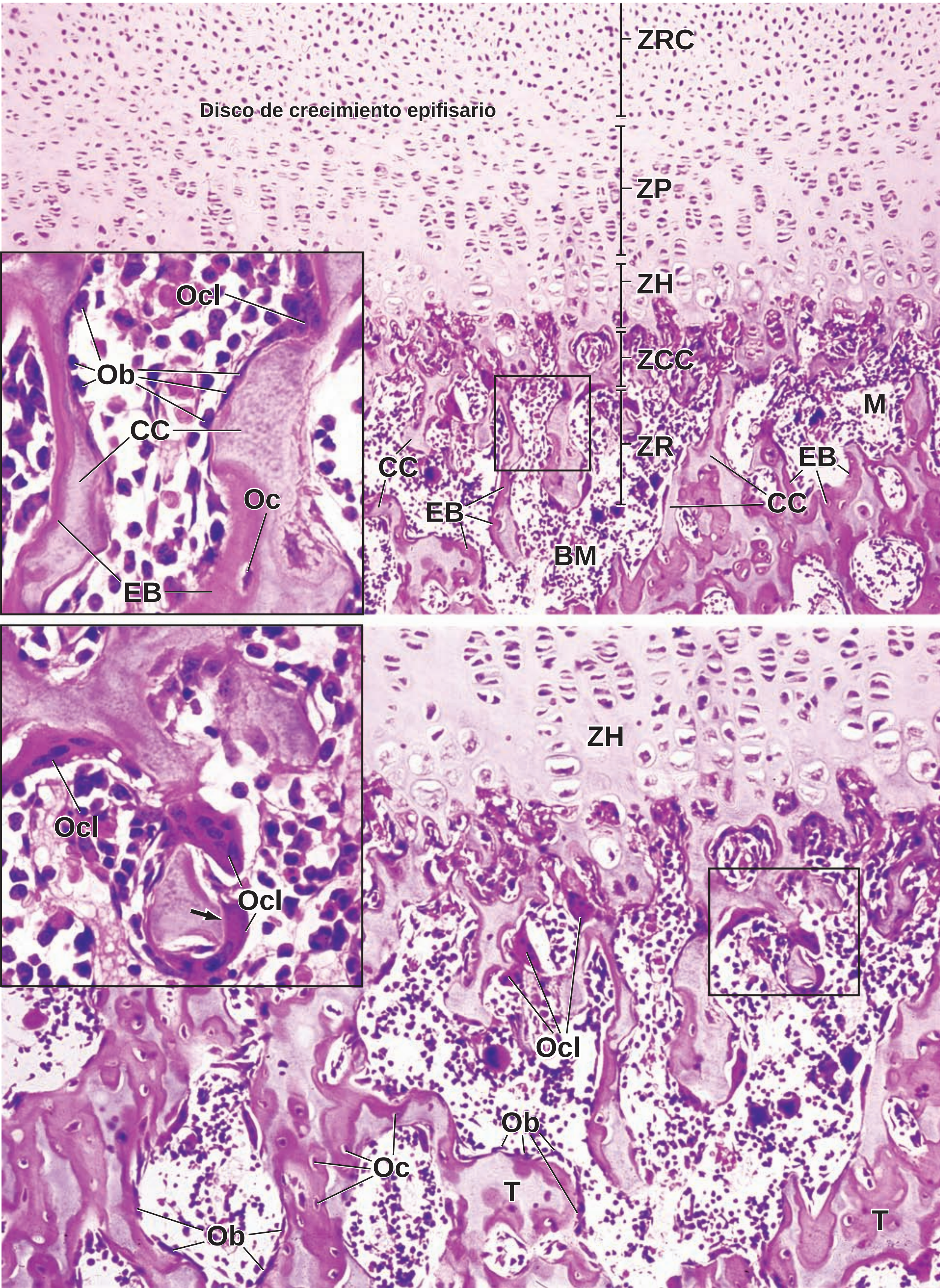

Disco de crecimiento epifisario
ZRC
ZP
ZH
ZCC
ZR
M
Ocl
Ob
CC
Oc
EB
CC
EB
BM
EB
CC
ZH
Ocl
Ocl
Ocl
Ob
Oc
T
Ob
T

LÁMINA 15 Osificación intramembranosa

La **osificación intramembranosa** se limita a los huesos que no necesitan desempeñar una función precoz de sostén, por ejemplo, los huesos planos del cráneo. Este proceso requiere la proliferación y diferenciación de células del mesénquima para convertirse en osteoblastos, las células formadoras de hueso. Estas células producen la matriz extracelular específica del hueso. Esta matriz inicial, llamada **osteoide**, se calcifica para formar hueso.

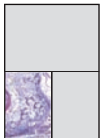
A medida que los osteoblastos continúan secretando su producto, algunos quedan atrapados dentro de la matriz y comienzan a llamarse **osteocitos**. Estas células son las encargadas del mantenimiento del tejido óseo recién formado. El resto de los osteoblastos continúan el proceso de deposición ósea en la superficie del hueso. Son capaces de multiplicarse para mantener una población adecuada para el crecimiento continuo.

Este hueso neoformado aparece primero como **espículas** que aumentan de tamaño y se conectan a medida que el crecimiento progresa, con lo que se forma una estructura trabecular tridimensional de forma semejante al futuro hueso maduro. Los intersticios contienen vasos sanguíneos y tejido conjuntivo (mesénquima). Conforme el hueso continúa creciendo, se produce el remodelado. Éste comprende la resorción de regiones focales de tejido óseo por los **osteoclastos**, para mantener la forma adecuada en relación con el tamaño y para permitir la irrigación vascular durante el proceso de crecimiento.



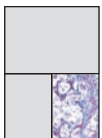
Osificación intramembranosa, cabeza fetal, ser humano, tricrómica de Mallory, 45X.

Un corte transversal de la mandíbula fetal, como se ve en esta etapa relativamente temprana del desarrollo, se compone de **espículas óseas** *(BS)* de formas y tamaños diversos. Las espículas óseas se interconectan y, en tres dimensiones, tienen la forma general de la mandíbula. Otras estructuras presentes que sirven para la orientación incluyen los **dientes en desarrollo** *(DT)*, el **cartílago de Meckel** *(MC)*, visible en el *lado izquierdo y la cavidad oral (CO)*. La *superficie inferior* del espécimen muestra la **epidermis** *(Ep)* de la región submandibular del cuello. Una gran parte de la lengua en desarrollo se ve en la *mitad superior* de la figura. La lengua consiste principalmente en fibras musculares estriadas viscerales en proceso de desarrollo, que se organizan tridimensionalmente con una disposición ortogonal que es característica de este órgano.



Osificación intramembranosa, cabeza fetal, ser humano, tricrómica de Mallory, X175.

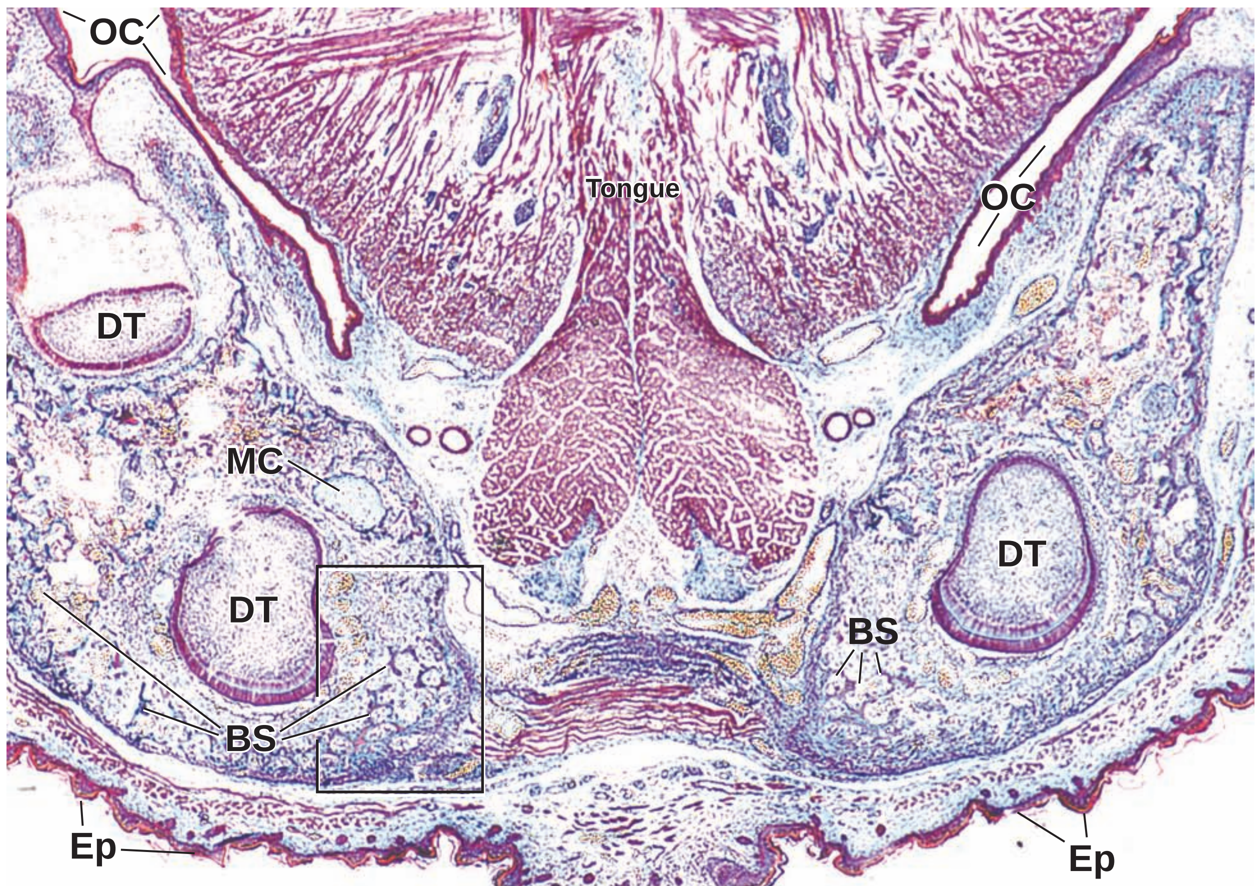
Esta vista con más aumento del contenido del rectángulo de la fotomicrografía superior muestra las interconexiones entre las **espículas óseas** *(BS)* de la mandíbula en desarrollo. En los espacios delimitados por las espículas en desarrollo y a su alrededor hay tejido mesenquimático. Estas células mesenquimatosas contienen células madre que formarán los componentes vasculares del hueso, así como células osteoprogenitoras que darán origen a nuevos osteoblastos. El tejido conjuntivo *(CT)* denso se diferencia en el periostio en un lado de la mandíbula en desarrollo. Otras estructuras que se muestran en este campo incluyen numerosos vasos sanguíneos *(BV)* y el órgano del esmalte de un diente en desarrollo *(DT)*.

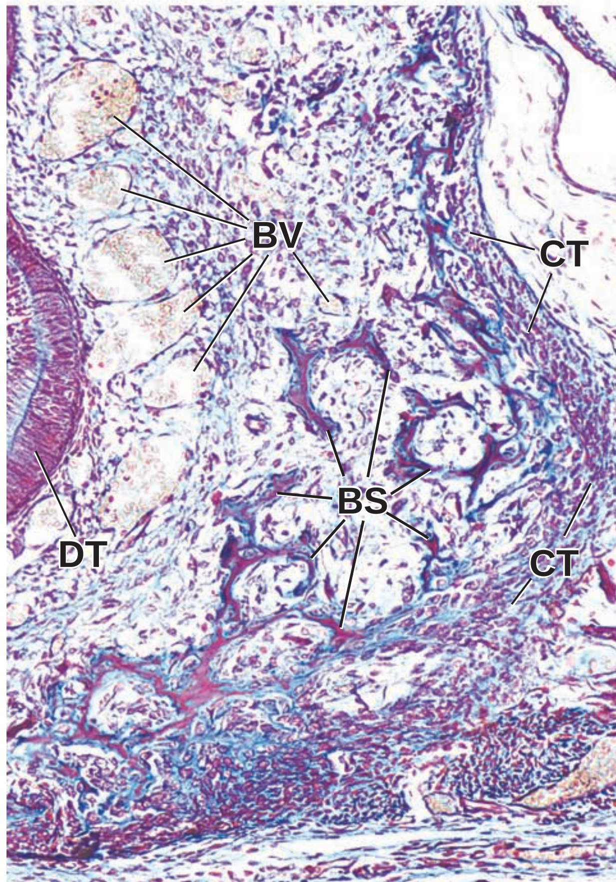


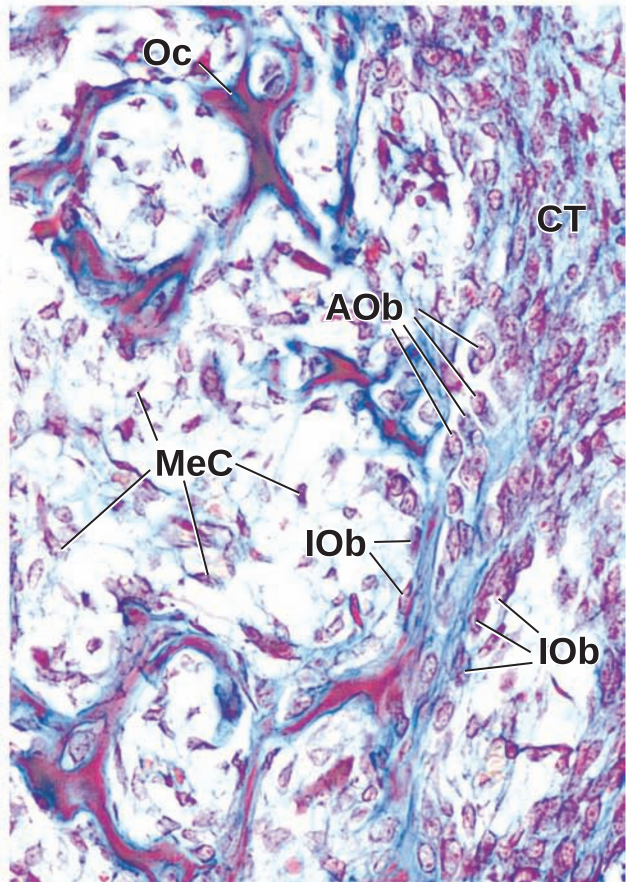
Osificación intramembranosa, cabeza fetal, ser humano, tricrómica de Mallory, 350X.

En esta fotomicrografía con más aumento de una parte del campo que aparece en la *foto inferior izquierda*, puede verse con claridad la diferencia entre el osteoide recién depositado, que se tiñe de *azul*, y el hueso mineralizado, que se tiñe de *rojo*. Los osteoblastos se ven en dos niveles diferentes de actividad. Los que son relativamente inactivos (IOb) y están en aposición al osteoide bien formado, exhiben un perfil alargado y parecen aplanados en la superficie de la osteoide. En cambio, los osteoblastos que están secretando activamente nuevo osteoide *(AOb)* se presentan como células prismáticas altas, contiguas al osteoide. Una de las espículas muestra una célula completamente rodeada por la matriz ósea; este es un osteoblasto que queda atrapado en sus propias secreciones y ahora es un **osteocito** *(Oc)*. Con este aumento, se identifican bien las características de los tejidos embrionarios del mesénquima y la diseminación de las **células mesenquimatosas** *(MeC)*. El tejido conjuntivo altamente celular *(CT)* sobre el *margen derecho* de la fotomicrografía es el pericondrio en desarrollo. Algunas de sus células tienen características de células osteoprogenitoras y se convertirán en osteoblastos para permitir el crecimiento óseo desde su superficie.

AOb, osteoblasto activo
BS, espículas óseas
BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
DT, diente en desarrollo
Ep, epidermis
IOb, osteoblasto inactivo
MC, cartílago de Meckel
MeC, células mesenquimatosas
Oc, osteocito
OC, cavidad oral


OC
Tongue
OC
DT
MC
DT
DT
BS
BS
Ep
Ep


BV
CT
BS
DT
CT


Oc
CT
AOb
MeC
IOb
IOb

9

Tejido adiposo





GENERALIDADES DEL TEJIDO ADIPOSO

El tejido adiposo es un tejido conjuntivo especializado que cumple una función importante en la homeostasis energética.

En el tejido conjuntivo laxo se encuentran células adiposas o **adipocitos**, de manera individual o formando grupos. El tejido en el que los adipocitos son el tipo celular primario se denomina **tejido adiposo**. Los adipocitos desempeñan un papel fundamental en la homeostasis energética.

Para poder sobrevivir, el cuerpo necesita asegurar la entrega continua de energía a pesar del suministro muy variable de sustancias nutritivas desde el medio externo. Para satisfacer la demanda de energía del cuerpo cuando hay escasez de alimentos, el tejido adiposo almacena con mucha eficiencia el exceso de energía. El organismo posee una capacidad limitada para almacenar hidratos de carbono y proteínas; por lo tanto, las reservas de energía se almacenan dentro de las **gotitas de lípidos** de los adipocitos en la forma de **triglicéridos**. Éstos representan una forma dinámica de **almacenamiento de energía**, que se incrementa cuando la ingesta de alimentos es mayor que el consumo energético, y se utiliza cuando el consumo energético es mayor que la ingesta de alimentos. La energía depositada en los adipocitos puede liberarse con rapidez para ser usada en otros sitios del organismo.

Los **triglicéridos** son la forma más concentrada de almacenamiento de energía metabólica disponible para el ser humano. Dado que carecen de agua, poseen alrededor del doble de la densidad energética de los hidratos de carbono y las proteínas. La densidad energética de los **triglicéridos** es de aproximadamente 37,7 kJ/g (9 cal/g), en tanto que la de los hidratos de carbono y las proteínas es de 16,8 kJ/g (4 cal/g). En el caso de la privación de alimentos (inanición), los **triglicéridos** son una fuente esencial de agua y energía. Algunos animales pueden depender sólo del agua metabólica obtenida a partir de la oxidación de ácidos grasos para mantener su equilibrio hídrico. Por ejemplo, las jorobas del camello están formadas principalmente por tejido adiposo, y a partir de ellas obtiene el agua y la energía necesarias para sobrevivir en el desierto.

Los adipocitos cumplen otras funciones además de su papel como reservorio para el almacenamiento de grasa. También regulan el metabolismo energético mediante la secreción de sustancias paracrinas y endocrinas. El reciente descubrimiento de las funciones secretoras de los adipocitos ha cambiado las perspectivas acerca del tejido adiposo, y en la actualidad se le considera un **órgano endocrino** importante. Existe evidencia que relaciona el incremento en la actividad endocrina de los adipocitos con las complicaciones metabólicas y cardiovasculares asociadas con la obesidad.

Existen dos tipos de tejido adiposo: blanco (unilocular) y pardo (multilocular).

Los dos tipos de tejido adiposo se denominan tejido adiposo blanco y tejido adiposo pardo debido a su color en estado vivo:

- El tejido adiposo blanco es el tipo predominante en el ser humano adulto.
- El tejido adiposo pardo está presente en el ser humano en grandes cantidades durante la vida fetal. Disminuye a lo largo de la primera década de vida pero continúa presente en cantidades variadas, en especial, alrededor de los órganos internos.



TEJIDO ADIPOSO BLANCO

Función del tejido adiposo blanco

Las funciones del tejido adiposo blanco incluyen almacenamiento de energía, aislamiento térmico, amortiguamiento de los órganos vitales y secreción de hormonas.

El **tejido adiposo blanco (unilocular)** representa al menos el 10 % del peso corporal total de un individuo saludable normal. Forma la capa adiposa de la **fascia subcutánea (superficial)** llamada *panículo adiposo (lat. panniculus, tela fina)* en el tejido conjuntivo subcutáneo. Dado que la conductividad térmica del tejido adiposo es sólo alrededor de la mitad de la del músculo esquelético, la **fascia subcutánea (hipodermis)** provee un aislamiento importante contra el frío porque reduce la pérdida de calor. Este tejido adiposo se concentra bajo la piel del abdomen, la región glútea, las axilas y los muslos. Las diferencias en el espesor de esta capa adiposa según el sexo están dadas, en parte, por las diferencias entre las siluetas masculina y femenina. En ambos sexos, la región mamaria es un sitio preferencial para la acumulación del tejido adiposo; este tejido es el componente principal de la **mama** no lactante. En la mujer lactante, la **almohadilla de grasa mamaria** desempeña un papel importante en el sustento de la función de las mamas. Provee lípidos y energía para la producción de leche y también es un sitio de síntesis de diferentes factores de crecimiento que modulan las respuestas a los distintos esteroides, proteínas y hormonas que actúan sobre la función de la glándula mamaria.

En los órganos internos, el tejido adiposo se localiza de forma preferencial en el omento mayor, el mesenterio y el espacio retroperitoneal, en donde suele ser abundante alrededor de los riñones. También se encuentra en la **médula ósea** y entre otros tejidos, donde rellena espacios. En la palma de las manos y la planta de los pies, por debajo del pericardio visceral (que tapiza la superficie externa del corazón) y en la órbita del globo ocular, el tejido adiposo funciona como una almohadilla protectora. Mantiene esta función estructural inclusive durante la ingesta calórica reducida; cuando el tejido adiposo de otros sitios agota sus lípidos, el tejido adiposo estructural no disminuye.

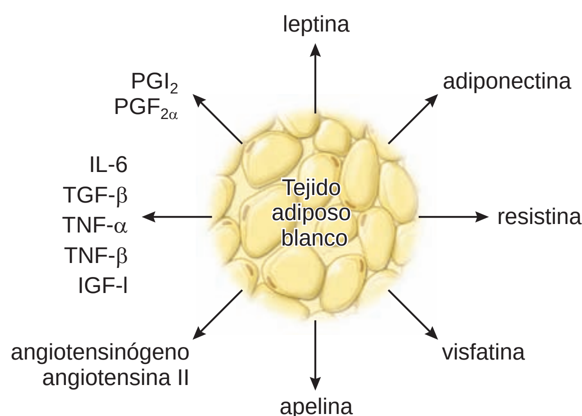


FIGURA 9-1 ▲ Adipocinas importantes secretadas por el tejido adiposo blanco. Este esquema muestra varios tipos de adipocinas secretadas por el tejido adiposo blanco, que incluyen hormonas (p. ej., leptina), citocinas (p. ej., factor de crecimiento similar a la insulina) y otras moléculas con funciones biológicas específicas (p. ej., prostaglandinas).

El tejido adiposo blanco secreta una variedad de adipocinas, que incluyen hormonas, factores de crecimiento y citocinas.

Los **adipocitos** sintetizan y secretan **adipocinas**, un grupo de sustancias biológicamente activas que incluyen hormonas, factores de crecimiento y citocinas (fig. 9-1). Por esta razón, el tejido adiposo es considerado muy importante en la homeostasis energética, la adipogénesis, el metabolismo de esteroides, la angiogénesis y la respuesta inmunitaria. El miembro más importante de las adipocinas es la leptina (*gr. leptos*, delgado), una hormona peptídica de 17 kDa descubierta en 1994. La leptina interviene en la regulación de la homeostasis energética y es un producto exclusivo de los adipocitos. La leptina inhibe la ingesta de alimentos y estimula la tasa metabólica y la pérdida de peso corporal. De esto modo, la leptina cumple los criterios de un **factor de saciedad circulante** que controla la ingesta de alimentos cuando el depósito de energía del organismo es suficiente. La leptina también participa en un mecanismo de señalización endocrino que informa sobre el estado energético del tejido adiposo a los centros cerebrales que regulan la ingesta de alimentos. Actúa sobre el sistema nervioso central, fijándose a receptores específicos ubicados principalmente en el **hipotálamo**. Además, la leptina informa sobre el estado de reserva de combustible en los adipocitos de los sitios de almacenamiento de lípidos a otros tejidos metabólicamente activos (es decir, del tejido adiposo al muscular de un sitio diferente).

Además de la leptina, el tejido adiposo secreta una variedad de adipocinas como **adiponectina, resistina**, proteína de unión a retinol 4 (RBP4), visfatina, apelina, inhibidor del activador de plasminógeno-1 (PAI-1), factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina-6 (IL-6), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y **angiotensinógeno (AGE)**. La leptina también produce **hormonas esteroides** (testosterona, estrógeno y glucocorticoides). Algunas adipocinas también se sintetizan en otros tejidos. Por ejemplo, el AGE se sintetiza en el hígado; el aumento de la producción de este péptido hormonal contribuye a la hipertensión (tensión arterial elevada), que es una complicación frecuente de la obesidad. Las hormonas sexuales y los glucocorticoides no se sintetizan *de novo*; en cambio, surgen de la conversión de formas inactivas por la acción de enzimas específicas expresadas en los adipocitos. Por consiguiente, estas enzimas pueden influir sobre el perfil de esteroides sexuales de las personas obesas. En la obesidad, el aumento de la secreción de **factores de crecimiento** (factor de necrosis tumoral α [TNF-α], factor de crecimiento transformante β [TGF-β], y factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF-I)) y **citocinas** (IL-6 y prostaglandinas) podría estar relacionado con alteraciones metabólicas y la aparición de diabetes. En la tabla 9-2 se resumen las moléculas más importantes producidas por los adipocitos, y sus funciones.

Diferenciación de adipocitos

Los adipocitos blancos se diferencian a partir de las células madre mesenquimatosas bajo el control de los factores de transcripción PPARγ/RXR.

Durante el desarrollo embrionario, los **adipocitos blancos** se forman a partir de las células madre **mesenquimatosas** perivasculares indiferenciadas que se encuentran en la adven-

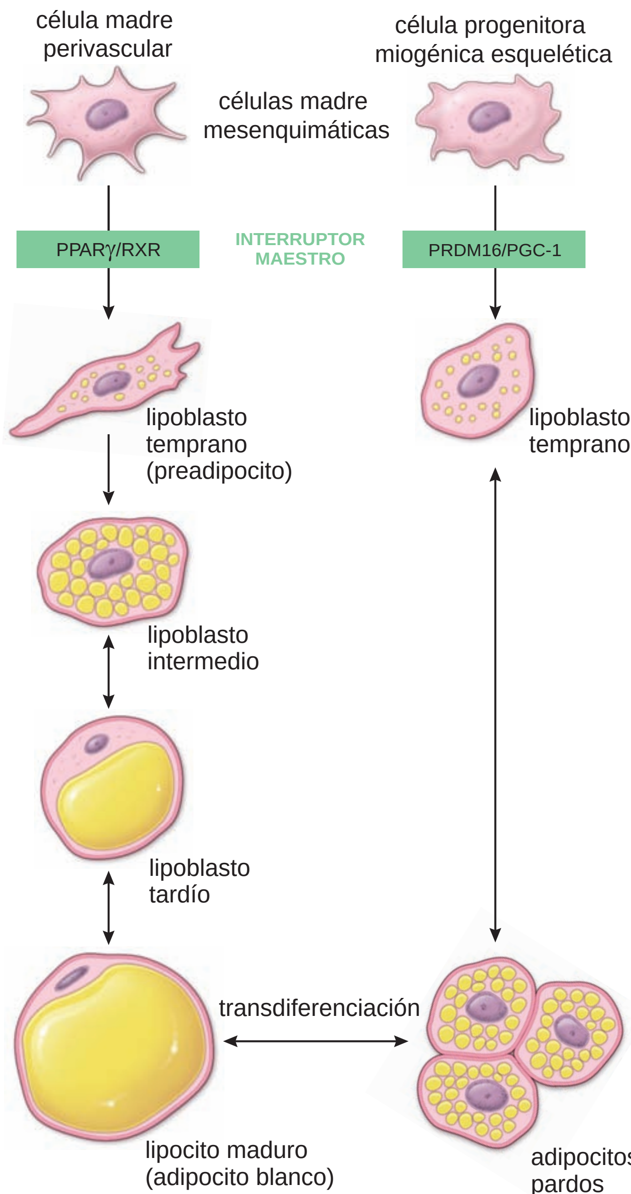


FIGURA 9-2 ▲ Desarrollo de las células del tejido adiposo. Las células adiposas blancas y pardas derivan de linajes celulares muy diferentes. Los adipocitos blancos derivan de células madre mesenquimatosas perivasculares indiferenciadas, relacionadas con la adventicia de las vénulas pequeñas. Mediante la expresión de los factores de transcripción PPARγ/RXR, esta células se diferenciarán a lipoblastos tempranos (preadipocitos) destinados a seguir el desarrollo del linaje de los adipocitos blancos. Los adipocitos pardos también tienen un origen mesenquimatoso; no obstantes, derivan de células progenitoras miogénicas esqueléticas comunes encontradas en los dermatomiotomas de los embriones en desarrollo. Mediante la expresión de los factores de transcripción PRDM16/PGC-1, estas células se diferenciarán a lipoblastos tempranos destinados a seguir el desarrollo del linaje de los adipocitos pardos.
Los lipoblastos desarrollan una lámina externa (basal) y comienzan a acumular muchas gotitas de lípidos en su citoplasma. En el tejido adiposo blanco, estas gotitas confluyen para formar una sola inclusión lipídica grande, que en última instancia ocupa la mayor parte de la célula madura, y comprime el núcleo y el citoplasma con sus organelos en un borde delgado que rodea la inclusión. En el tejido adiposo pardo, las gotitas de lípidos individuales permanecen separadas.

ticia de las vénulas pequeñas (fig. 9-2). La información actual sugiere que un factor de transcripción llamado **receptor gamma activado por proliferador peroxisómico (PPARγ)**, en un complejo con el receptor **X de retinoides (RXR)**, desempeña un papel decisivo en la diferenciación de los adipocitos y la iniciación del metabolismo de los lípidos. Este complejo induce la maduración de los **lipoblastos (adipoblastos) tempranos o preadipocitos** hacia células adiposas del tejido adiposo blanco. La mayoría de los genes diana del PPARγ en el tejido adiposo ejerce un efecto sobre los mecanismos lipógenos e inicia el almacenamiento de **triglicéridos**. En consecuencia, el complejo **PPARγ/RXR** se considera un regulador de tipo **"interruptor maestro"** en la diferenciación de los adipocitos blancos.

El tejido adiposo blanco comienza a formarse en la vida fetal.

Los **lipoblastos**, se desarrollan inicialmente en el feto a partir de células del estroma vascular situadas a lo largo de los vasos sanguíneos pequeños, y no poseen lípidos. A pesar de ello, estas células están destinadas a convertirse en adipocitos ya en esta etapa temprana mediante la expresión de los factores de transcripción PPARγ/RXR. En ocasiones, la agrupación de estas células se denomina como **órganos adiposos primitivos**. Se caracterizan por la presencia de lipoblastos tempranos y capilares que proliferan en forma activa. La acumulación de lípidos en los lipoblastos produce la morfología típica de los adipocitos.

Los lipoblastos tempranos se parecen a los fibroblastos pero desarrollan inclusiones lipídicas pequeñas y una lámina externa delgada.

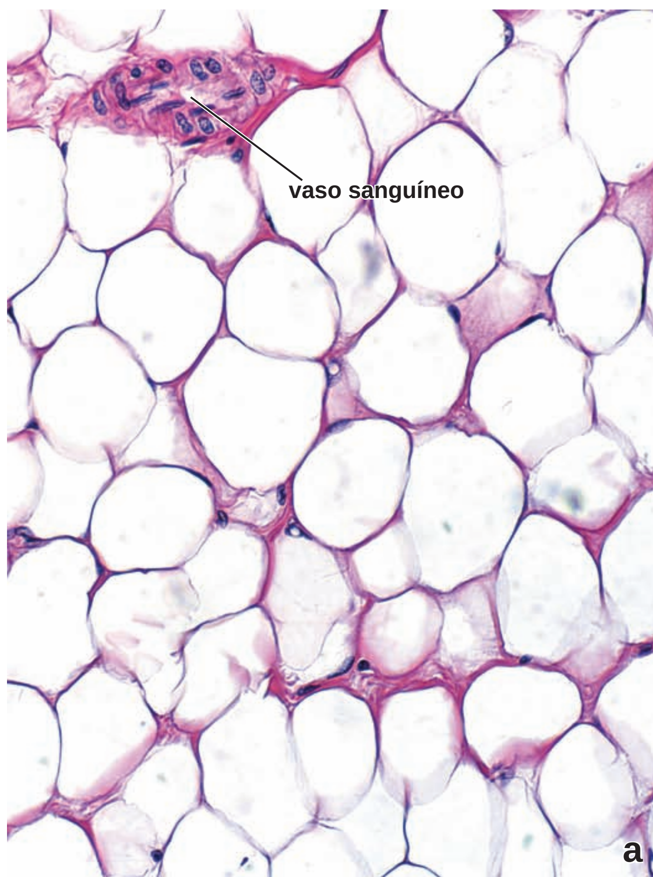
Los estudios realizados con el microscopio electrónico de transmisión (MET) revelaron que los **lipoblastos tempranos** tienen configuración alargada, evaginaciones citoplasmáticas múltiples y gran abundancia de retículo endoplásmico y de aparato de Golgi. A medida que se inicia la diferenciación de los lipoblastos, aumenta la cantidad de vesículas y disminuye el retículo endoplásmico rugoso (RER). En un polo del citoplasma aparecen **inclusiones lipídicas** pequeñas. También aparecen vesículas pinocíticas y una **lámina externa**. La presencia de una lámina externa es una característica que distingue aún más a los adipocitos de las células propias del tejido conjuntivo

Los lipoblastos intermedios se tornan ovoides conforme la acumulación de lípidos cambia las dimensiones celulares.

Con el desarrollo continuo, los lipoblastos tempranos asumen una configuración oval. La característica más distintiva en esta etapa, es una gran concentración de vesículas y de **pequeñas gotitas lipídicas** alrededor del núcleo que se extienden hacia ambos polos de la célula. En la periferia de las inclusiones lipídicas se presentan partículas de glucógeno, y se tornan más obvias las vesículas pinocíticas y la lámina basal. Estas células se denominan lipoblastos intermedios.

El adipocito maduro se caracteriza por una sola inclusión lipídica muy grande rodeada por un reborde delgado de citoplasma.

En la etapa final de la diferenciación, las células aumentan de tamaño y se tornan más esféricas. Las pequeñas gotitas de lípido confluyen para formar **una sola gota lipídica grande** que ocupa la porción central del citoplasma. El retículo endoplásmico liso (REL) es abundante, en tanto que el RER es menos prominente. Estas células se denominan lipoblastos tardíos. Después de un tiempo, la masa lipídica comprime



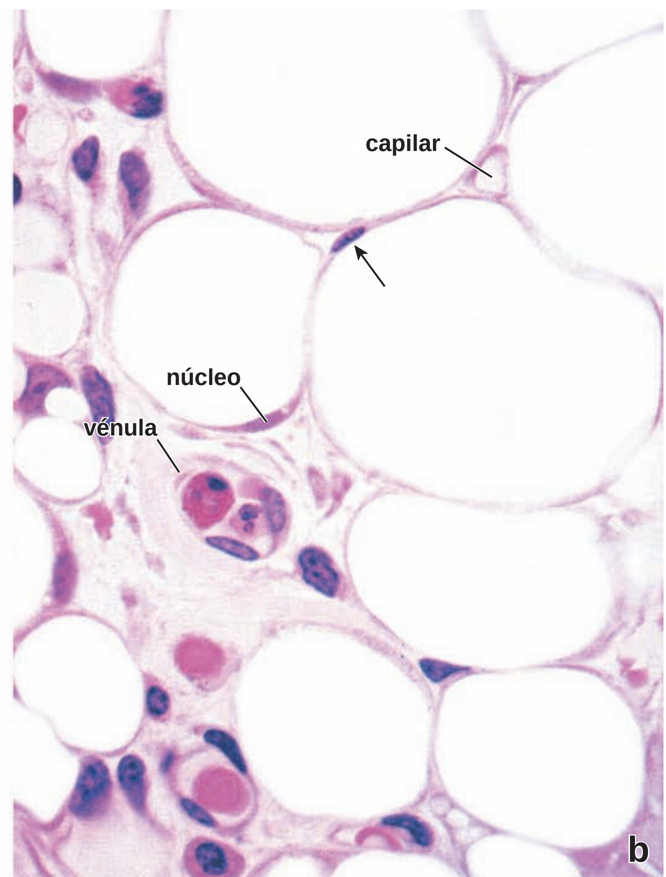


FIGURA 9-3 ▲ Tejido adiposo blanco. a. Fotomicrografía del tejido adiposo blanco que muestra su aspecto característico de malla en un corte de parafina teñido con H&E. Cada uno de los espacios vacíos representa una gota grande de lípido antes de que se disolviera en la célula durante la preparación de la muestra. El material circundante teñido con eosina representa el citoplasma de las células contiguas y el tejido conjuntivo interpuesto entre las células. 320 X. **b.** Fotomicrografía de gran aumento de una muestra de tejido adiposo blanca fijada en glutaraldehído e incluida en plástico. En algunos sitios se observa el citoplasma de los adipocitos individuales y parte del núcleo de uno de ellos ha quedado en el plano de corte. Un segundo núcleo (*flecha*), que aparece en relación estrecha con una de las células adiposas, en realidad puede pertenecer a un fibroblasto; aunque es difícil asegurarlo. Debido al gran tamaño de los adipocitos, no es común ver el núcleo en una célula dada. En esta fotomicrografía también se observa un capilar y una vénula. 950 X.

el núcleo y lo desplaza hacia una posición excéntrica, lo cual produce el aspecto de un *anillo de sello* en las preparaciones teñidas con hematoxilina y eosina (H&E).

Debido a que estas células poseen una sola inclusión lipídica, reciben el nombre de **adipocitos uniloculares** (lat. *unus*, uno; *loculus*, sitio o lugar pequeño) o lipocitos maduros.

Estructura de los adipocitos y del tejido adiposo

Los adipocitos uniloculares son células grandes, en ocasiones con un diámetro de 100 µm o más.

Cuando se encuentran aislados, los adipocitos uniloculares son esféricos, pero adoptan una forma ovalada o poliédrica al agruparse en el tejido adiposo. El gran tamaño de estas células se debe al lípido acumulado en las mismas. El núcleo se aplana y se desplaza hacia un lado de la masa lipídica; el citoplasma forma un borde delgado alrededor del lípido. En las preparaciones histológicas de rutina, las grasas se disuelven por acción de los solventes orgánicos, como el xileno; por consiguiente, el aspecto del tejido adiposo es el de una delicada malla con diseños poligonales (fig. 9-3). La fina hebra de la malla que separa los adipocitos contiguos corresponde al citoplasma de ambas células y a una pequeña cantidad de matriz extracelular. No obstante, esta hebra suele ser tan delgada que sus componentes no se pueden determinar con el microscopio óptico.

El tejido adiposo recibe irrigación abundante a través de los vasos sanguíneos, y los capilares se pueden observar en los ángulos de la malla donde convergen adipocitos contiguos. Las impregnaciones argénticas muestran que los adipocitos están rodeados por fibras reticulares (colágeno tipo III), que son secretadas por ellos mismos. Otros métodos especiales también revelan la presencia de fibras nerviosas amielínicas y gran cantidad de mastocitos. En la tabla 9-2 se resumen las características del tejido adiposo blanco.

La masa lipídica del adipocito no está rodeada por membrana.

El MET demuestra que la interfaz entre la grasa contenida y el citoplasma circundante del adipocito está compuesta por una capa de lípidos condensados de 5 nm de espesor, reforzada por **filamentos de vimentina** paralelos con un diámetro de 5 nm a 10 nm. Esta capa separa el contenido hidrófobo de la gotita lipídica de la matriz citoplasmática hidrófila.

El citoplasma perinuclear del adipocito contiene un aparato de Golgi pequeño, ribosomas libres, perfiles de RER cortos, microfilamentos y filamentos intermedios. En el reborde

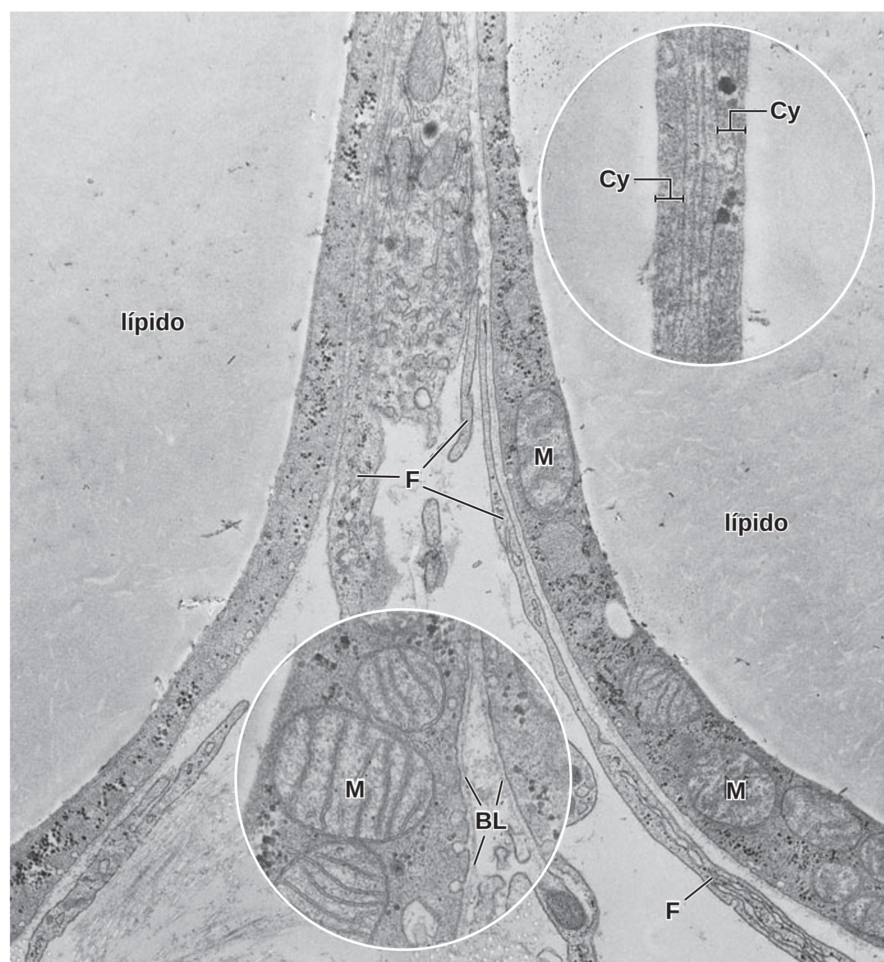


FIGURA 9-4 ▲ Fotomicrografía electrónica en la que se ven porciones de dos adipocitos contiguos. En el citoplasma de los adipocitos se encuentran mitocondrias *(M)* y glucógeno (este último aparece en la forma de partículas muy electrodensas). 15 000 X. **Recuadro superior.** Citoplasma *(Cy)* adelgazado de dos adipocitos contiguos. Las células están separadas por un espacio estrecho que contiene la lámina *(basal)* externa y una prolongación muy delgada de un fibroblasto. 65 000 X. **Recuadro inferior.** La lámina *(basal)* externa *(BL)* de los adipocitos aparece como una capa individual bien definida que separa las células en forma adecuada. F, evaginaciones del fibroblasto. 30 000 X.

delgado de citoplasma que rodea la gotita lipídica también se encuentran formas filamentosas de mitocondrias y muchos perfiles de REL (fig. 9-4).

Regulación del tejido adiposo

Es casi imposible separar la regulación del tejido adiposo de los procesos digestivos y de las funciones del sistema nervioso central. Estas señales hormonales y nerviosas interconectadas que surgen del tejido adiposo, del tubo digestivo y del sistema nervioso central forman el **eje encefaloenteroadiposo** que regula el apetito, el hambre, la saciedad y la homeostasis energética (fig. 9-5).

La cantidad de tejido adiposo en una persona está determinada por dos sistemas fisiológicos: uno asociado con la regulación del peso a corto plazo y el otro asociado con la regulación del peso a largo plazo.

La cantidad de tejido adiposo en una persona es regulada por dos sistemas fisiológicos. El primer sistema, que está asociado con la **regulación del peso a corto plazo**, controla el apetito y el metabolismo en forma cotidiana. Recientemente, se han vinculado con este sistema dos hormonas peptídicas sintetizadas en el tubo digestivo, conocidas como ghrelina, un estimulante del apetito y el **péptido YY (PYY),** un supresor del apetito. El segundo sistema, que está asociado con la **regulación del peso a largo plazo**, controla el apetito y el metabolismo en forma continua (durante meses o años). Dos hormonas principales, la **leptina** y la **insulina,** ejercen su efecto sobre este sistema junto con otras hormonas, como las hormonas tiroideas, los glucocorticoides y las hormonas hipofisiarias (v. fig. 9-5).

La ghrelina y el péptido YY controlan el apetito como parte del sistema de regulación del peso corporal a corto plazo.

El potente estimulante del apetito llamado **ghrelina**, descubierto hace poco tiempo, es un polipéptido pequeño de 28 aminoácidos producido por las células epiteliales gástricas. Además de su función estimulante del apetito, actúa sobre el lóbulo anterior de la glándula hipófisis para que libere la hormona del crecimiento. En el ser humano, la ghrelina actúa a través de receptores ubicados en el hipotálamo para aumentar la sensación de hambre. Por lo tanto, se considera que es un factor “iniciador de la alimentación”. Una mutación genética en el cromosoma 15 causa el síndrome de Prader-Willi, en el cual una producción excesiva de ghrelina conduce a una obesidad mórbida. En individuos con este síndrome, suele observarse una alimentación compulsiva y una obsesión por los alimentos desde muy jóvenes. El deseo de comer de estas personas es fisiológico y abrumador, y resulta muy difícil de controlar. Si no se tratan, estos pacientes mueren con frecuencia antes de los 30 años por complicaciones atribuibles a la obesidad.

La pequeña hormona gastrointestinal de 36 aminoácidos de longitud llamada **péptido YY** es producida por el intestino delgado y cumple una función importante en la promoción y el mantenimiento de la pérdida de peso, ya que induce una mayor sensación de saciedad poco después de una comida. También actúa a través de receptores en el hipotálamo

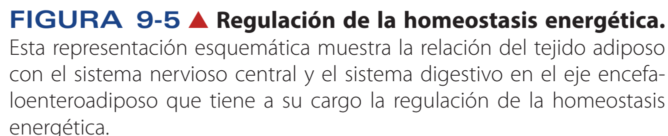


FIGURA 9-5 ▲ Regulación de la homeostasis energética. Esta representación esquemática muestra la relación del tejido adiposo con el sistema nervioso central y el sistema digestivo en el eje encefaloenteroadiposo que tiene a su cargo la regulación de la homeostasis energética.

que suprimen el apetito. Disminuye la ingesta alimentaria de las personas porque induce la saciedad y el deseo de dejar de comer. En estudios clínicos experimentales, se ha demostrado que la infusión de PYY en seres humanos reduce la ingesta de alimentos en un 33 % en un período de 24 horas.

Dos hormonas, la leptina y la insulina, tienen a su cargo la regulación del peso corporal a largo plazo.

El descubrimiento del **gen de la leptina (ob)** que codifica un ARN mensajero (ARNm) adiposo-específico para leptina, ha mejorado los conocimientos sobre el mecanismo de la **homeostasis energética**. En modelos con animales de experimentación, la adición de leptina recombinante a ratones obesos *ob/ob* con deficiencia de leptina, hace que reduzcan la ingesta de alimentos y pierdan alrededor del 30 % de su peso corporal total, después de dos semanas de tratamiento. A diferencia de lo que ocurre con los ratones mutantes, en la mayoría de las personas obesas, tanto la concentración del ARNm de leptina en el tejido adiposo, como la concentración de leptina en suero, se encuentran elevadas. Esto se comprobó en todos los tipos de obesidad, sin importar si las causas eran factores genéticos, lesiones hipotalámicas o un aumento en la eficiencia de la utilización de los alimentos. Por causas que aún no se conocen, los adipocitos en estas personas obesas son resistentes a la acción de la leptina, y la administración de esta hormona no reduce la cantidad de tejido adiposo. En cambio, estudios en personas cuyo peso había disminuido y en pacientes con **anorexia nerviosa**, mostraron una disminución significativa en la concentración del ARNm de leptina en su tejido adiposo y en la concentración de leptina en suero. Recientes hallazgos clínicos indican que es muy probable que la leptina proteja el organismo contra la pérdida de peso en los períodos de privación de alimento.

La insulina, la hormona pancreática que regula la concentración de glucosa en sangre (glucemia), también participa en la regulación del metabolismo del tejido adiposo. Estimula la conversión de glucosa en los triglicéridos de la gotita lipídica por el adipocito. Al igual que la leptina, la insulina **regula el peso** porque actúa sobre centros nerviosos superiores en el hipotálamo. A diferencia de la leptina, la insulina es necesaria para la acumulación de tejido adiposo. En la actualidad, el diseño de fármacos contra la obesidad está centrado en sustancias que puedan inhibir los mecanismos de señalización de la insulina y la leptina en el hipotálamo.

Factores neurales y hormonales influyen en el depósito y la movilización de los lípidos.

Una de las principales funciones metabólicas del tejido adiposo comprende la **captación de ácidos grasos** de la sangre y su **conversión en triglicéridos** dentro del adipocito. Después, los triglicéridos se almacenan en la gotita lipídica de la célula. Cuando el tejido adiposo es estimulado por mecanismos neurales u hormonales, los triglicéridos se desdoblan en glicerol y ácidos grasos, un proceso denominado **movilización**. Los ácidos grasos atraviesan la membrana del adipocito para introducirse en un capilar. Aquí se unen a la proteína transportadora **albúmina** y son transportados a otras células que utilizan los ácidos grasos como combustible metabólico.

La **movilización neural** es de particular importancia durante los períodos de ayuno y de exposición a frío intenso. Durante las etapas iniciales de la inanición experimental en roedores, las células de una almohadilla adiposa desnervada continúan acumulando grasa. Los adipocitos de la almohadilla contralateral intacta movilizan los lípidos. En la actualidad, se sabe que la **noradrenalina** (liberada por los axones de las neuronas del sistema nervioso simpático) inicia una

(Texto continúa en pág. 282)

TABLA 9-1 **Resumen de las moléculas sintetizadas y secretadas por el tejido adiposo y sus funciones**

Molécula	Función o efecto principal
Adipofilina	Sirve como un marcador específico de la acumulación de lípidos en las células
Adiponectina, también conocida como *proteína del adipocito relacionada al complemento (ACRP30)* o AdipoQ	Estimula la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y los músculos Disminuye las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y glucosa, y aumenta la sensibilidad de las células a la insulina Desempeña un papel en la patogénesis de la hiperlipidemia combinada familiar Se correlaciona con la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia
Adipsina	Serina proteinasa que regula el metabolismo del tejido adiposo porque facilita el almacenamiento de los ácidos grasos y estimula la síntesis de triglicéridos
Angiotensinógeno (AGE) y angiotensina II (AngII)	El angiotensinógeno (AGE) es el precursor de la angiotensina II (AngII), molécula vasoactiva que regula la tensión arterial y la concentración sérica de los electrolitos; también participa en el metabolismo y la diferenciación del tejido adiposo
Apelina	Durante el desarrollo, la AngII inhibe la diferenciación de los lipoblastos; en los adipocitos maduros, regula el almacenamiento de lípidos.
Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1)	Aumenta la contractilidad del músculo cardíaco Disminuye la presión arterial
Factor de crecimiento transformante β (TGF-β)	Estimula la proliferación de una gran variedad de células y media muchos de los efectos de la hormona de crecimiento
Factor de necrosis tumoral α y β (TNF-α, TNF-β)	Regula una amplia variedad de respuestas biológicas, entre ellas: proliferación, diferenciación, apoptosis y desarrollo
Inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1)	Interfiere con el mecanismo de señalización del receptor de insulina y es una causa probable del desarrollo de resistencia a la insulina en la obesidad
Interleucina 6 (IL-6)	Inhibe la fibrinólisis (un proceso que degrada los coágulos sanguíneos)
Leptina	Interacciona con células del sistema inmunitario y regula el metabolismo de la glucosa y los lípidos Disminuye la actividad del tejido adiposo en el cáncer y en otros trastornos debilitantes
Prostaglandinas I2 y F2α (PGI2 y PGF2α)	Regula el apetito y el consumo energético del organismo Envía señales al encéfalo acerca de los depósitos grasos del cuerpo Aumenta la formación de nuevos vasos (angiogénesis) Participa en el control de la tensión arterial porque regula el tono vascular Potente inhibidor de la osificación
Proteína estimulante de la acilación (ASP)	Contribuye en la regulación de la inflamación, la coagulación de la sangre, la ovulación, la menstruación y la secreción de ácido
Proteína ligadora de retinol 4 (RBP-4)	Influye sobre la tasa de síntesis de los triglicéridos en el tejido adiposo Producida principalmente por el tejido adiposo visceral Disminuye la sensibilidad a la insulina y altera la homeostasis de la glucosa
Resistina	Aumenta la resistencia a la insulina Se vincula con la obesidad y la diabetes tipo 2
Visfatina	Producida por el tejido adiposo visceral; su concentración se correlaciona con la masa del tejido adiposo visceral Participa en la regulación del índice de masa corporal Disminuye la concentración de glucosa en sangre

Modificada de Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. Arch Med Res 2008;39: 715-728

CUADRO 9-1 Correlación clínica: obesidad

En Estados Unidos, la **obesidad** es epidémica. Según los cálculos actuales de los Institutos Nacionales de la Salud (National Institutes of Health o NIH), alrededor de dos terceras partes de los estadounidenses son considerados obesos y 300 000 mueren anualmente a causa de enfermedades metabólicas relacionadas con la obesidad (es decir, diabetes, hipertensión, enfermedades cardiovasculares y cáncer). Una persona se considera obesa cuando el porcentaje de grasa corporal supera la media del porcentaje normal para la edad y el sexo. La prevalencia de la obesidad ha aumentado en la última década del 12 % al 18 %. El aumento se observa en ambos sexos y en todos los niveles socioeconómicos, con el mayor aumento detectado en el grupo de edades comprendidas entre los 18 y los 29 años.

El **índice de masa corporal (BMI** = *body mass index*) expresado como peso/altura2, tiene una estrecha correlación con la cantidad total de masa corporal y con frecuencia se utiliza para clasificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Un BMI de alrededor de **25 kg/m2** se considera normal. Un BMI superior a 27 kg/m2, que se correlaciona con un exceso de peso corporal de alrededor del 20 %, se considera un riesgo para la salud. La obesidad se asocia con un riesgo elevado de mortalidad y con muchas enfermedades como la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares, la diabetes y el cáncer. Es un trastorno crónico que surge como consecuencia de la interacción entre la constitución genética de una persona y su medio ambiente.

Los **genes de la obesidad** codifican los componentes moleculares de los sistemas de regulación del peso a corto y a largo plazo, que incluyen la leptina, la ghrelina y otros factores reguladores del equilibrio energético. Además, varios de estos factores modulan el metabolismo de la glucosa por el tejido adiposo y contribuyen al desarrollo de la resistencia a la insulina, la cual se asocia con la diabetes tipo 2. La investigación exhaustiva centrada en las proteínas derivadas de los adipocitos podrá aportar en el futuro fármacos que reduzcan la obesidad y superen la resistencia a la insulina.

La **examinación microscópica** del tejido adiposo de una persona obesa muestra adipocitos hipertróficos con una inclusión lipídica enorme. Los restos de adipocitos dañados o muertos suelen observarse dispersos entre los adipocitos hipertróficos. Los adipocitos muertos se encuentran con una frecuencia 30 veces mayor en una persona obesa que en una que no lo es. Se observan macrófagos grandes que se infiltran en el tejido adiposo obeso; sus funciones son retirar las células dañadas y los restos celulares, y alterar la secreción de adipocinas (fig. C9-1.1). Además, los macrófagos inhiben la diferenciación de adipocitos a partir de sus células progenitoras, conduciendo a la hipertrofia de las células adiposas existentes. Debido al gran tamaño de los macrófagos, así como al tiempo requerido para retirar los desechos celulares, el tejido adiposo obeso muestra signos de **inflamación crónica de bajo grado**. La cantidad de macrófagos se correlaciona en forma positiva con el tamaño de los adipocitos y coincide con el surgimiento de la resistencia a la insulina.

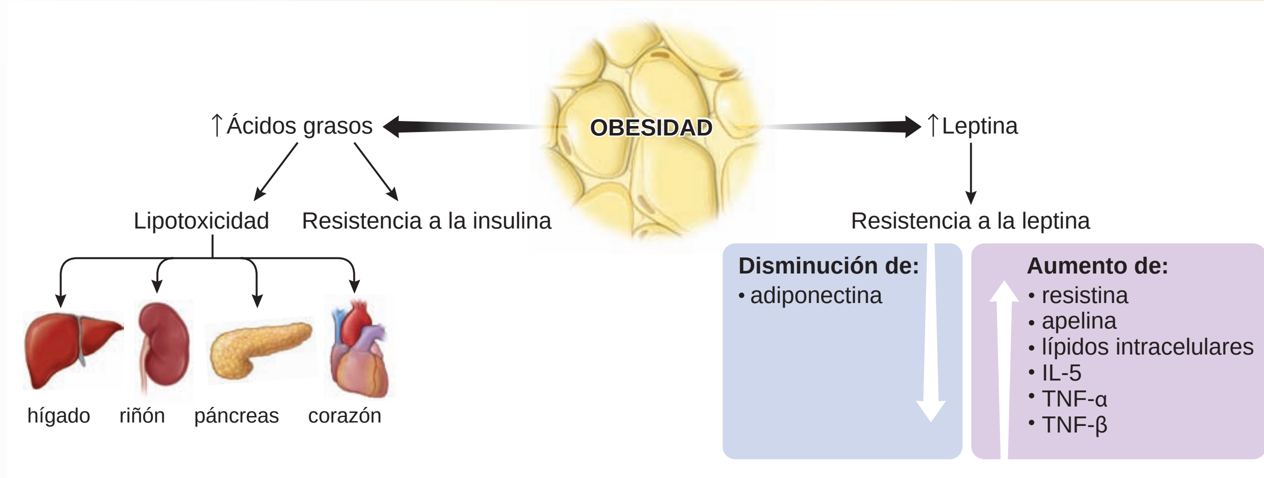
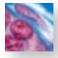


FIGURA C9-1.1 ▲ Cambios en el metabolismo de los adipocitos en la obesidad. Los adipocitos de las personas obesas son hipertróficos y producen más cantidad de leptina. El aumento de la secreción de leptina hace que el tejido no adiposo se vuelva resistente a esta hormona. Los adipocitos hipertróficas también secretan gran cantidad de ácidos grasos y adipocinas que impulsan la resistencia a la leptina. Esto conduce a la acumulación patológica de lípido en los órganos, como en el riñón (lipotoxicidad renal), hígado (enfermedad del hígado graso no alcohólico), páncreas y corazón. (Modificado de Vázquez-Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. Arch Med Res 2008;39: 715-728)

serie de pasos metabólicos que conducen a la activación de la **lipasa**. Esta enzima desdobla los triglicéridos, que constituyen más del 90 % de los lípidos almacenados en el adipocito. Esta actividad enzimática es uno de los primeros pasos en la movilización de los lípidos.

La **movilización hormonal** comprende un sistema complejo de hormonas y enzimas que controla la liberación de ácidos grasos desde los adipocitos. Este sistema incluye la **insulina**, las **hormonas tiroideas** y los **esteroides suprarrenales**. La insulina es una hormona importante que promueve la síntesis de lípidos mediante la estimulación de la sínte-

sis de enzimas de la lipogénesis (ácido graso sintetasa, acetil-CoA carboxilasa), y suprime la degradación de lípidos debido a que inhibe la acción de la lipasa sensible a hormonas y bloquea así la liberación de ácidos grasos. El glucagón, otra hormona pancreática, y la **hormona de crecimiento** de la glándula hipófisis, aumentan la utilización de los lípidos (lipólisis). Además, las concentraciones elevadas del factor de **necrosis tumoral α (TNF-α)** se han señalado como un factor causal en el desarrollo de la resistencia a la insulina relacionada con la obesidad y la diabetes.



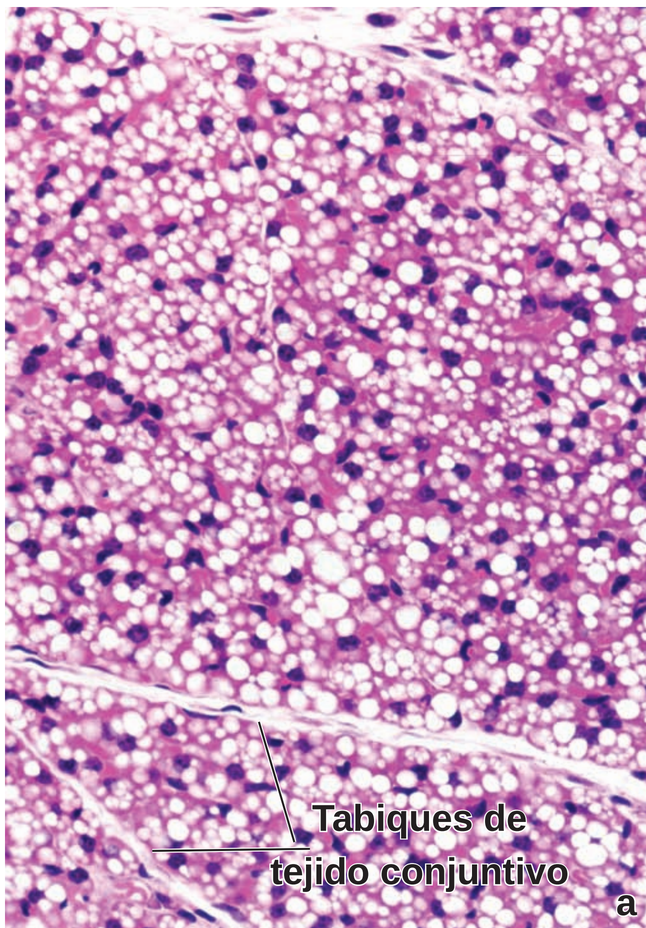
TEJIDO ADIPOSO PARDO

El tejido adiposo pardo, abundante en los neonatos, se encuentra muy reducido en los adultos.

El **tejido adiposo pardo** es un tejido termógeno esencial que se encuentra presente en grandes cantidades en el neonato, lo que ayuda a protegerlo de la gran pérdida de calor que es resultado de la desfavorable relación entre su superficie y su masa, y evita la hipotermia mortal (un importante riesgo de muerte en los lactantes prematuros). En los neonatos, el tejido adiposo pardo representa casi el 5 % de la masa corporal total y se localiza en el dorso, a lo largo de la mitad superior de la columna vertebral, y extendido hacia los hombros. La cantidad de tejido adiposo pardo disminuye en forma gradual a medida que el cuerpo crece, pero su distribución es amplia durante la primera década de vida en las regiones cervical, axilar, paravertebral, del mediastino, esternal, y abdominal. Luego desaparece de casi todas partes, excepto alrededor de los riñones, las glándulas suprarrenales y los grandes vasos (p. ej., aorta), y en regiones de cuello (cervical profunda y supraclavicular), del dorso (interescapular y para vertebral) y del tórax (mediastino). La **tomografía de emisión de positrones (PET)**, que se utiliza para detectar células neoplásicas en base a su absorción de grandes cantidades de glucosa marcada radiactivamente (18F-FDG), es capaz de detectar patrones característicos del tejido adiposo pardo dentro de las regiones del organismo adulto que se mencionan arriba (v. cuadro 9-3). Estos hallazgos se confirmaron con la biopsia del tejido.

Los adipocitos del tejido pardo (multilocular) contienen muchas gotitas de lípidos.

Las células del tejido **adiposo pardo (multilocular)** son más pequeñas que las del tejido adiposo blanco (unilocular). El citoplasma de cada célula contiene muchas gotitas de lípido pequeñas, de allí el nombre de *multilocular*, en oposición al adipocito blanco *unilocular* que contiene una sola gota lipídica muy grande. En general, el núcleo del adipocito pardo maduro es excéntrico pero no está aplanado como el núcleo



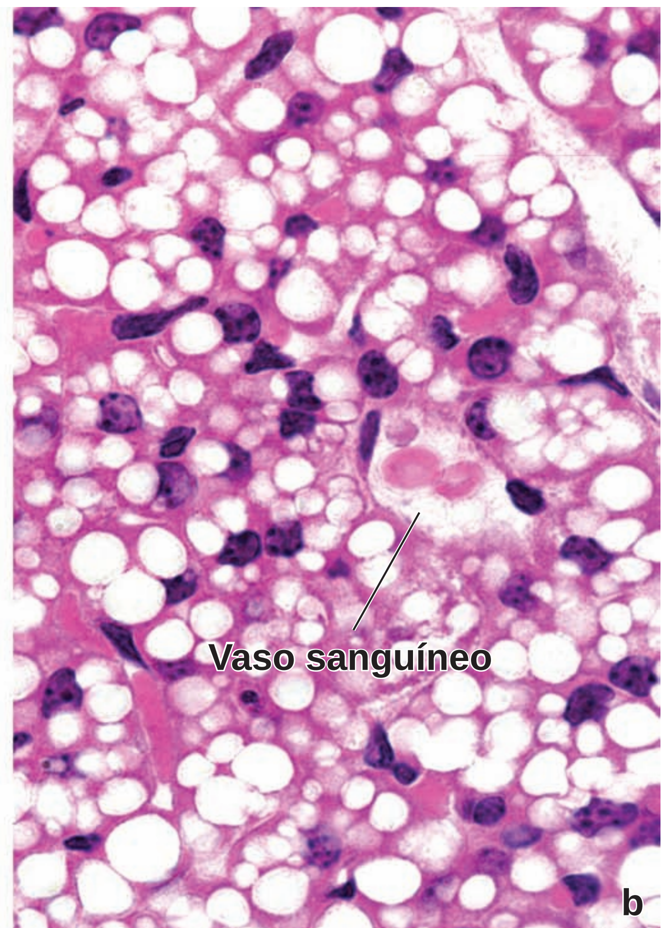


FIGURA 9-6 ▲ Tejido adiposo pardo. a. Fotomicrografía del tejido adiposo pardo de un neonato en un corte de parafina teñido con H&E. Las células contienen gotitas de lípido de diversos tamaños. 150 X. **b.** En esta fotomicrografía de más aumento se ven los adipocitos pardos provistos de núcleos redondos y con frecuencia centrales. La mayor parte de las células son poliédricas, están muy juntas y contienen abundantes gotitas de lípido. En algunas células, las inclusiones lipídicas grandes desplazan el núcleo hacia la periferia celular. Los adipocitos pardos están rodeados por una red de fibras colágenas y capilares. 320 X.

CUADRO 9-2 Correlación clínica: tumores del tejido adiposo

El estudio de las numerosas variedades de **tumores adiposos** benignos y malignos proporciona conocimientos adicionales, y al mismo tiempo, la confirmación sobre la secuencia que sigue la diferenciación del tejido adiposo antes descrita. Como ocurre con los tumores epiteliales y de origen fibroblástico, la gran variedad de tumores del tejido adiposo es un reflejo del patrón normal de diferenciación de este tejido. Esto significa que se pueden describir tipos bien definidos de tumores, cuyo componente primario son células que se parecen a las de una etapa dada en la diferenciación del tejido adiposo.

El tumor más común del tejido adiposo es el **lipoma**. Es más frecuente que todos los demás tumores de los tejidos blandos combinados. Los lipomas se subclasifican en base a la morfología de la célula predominante en el tumor. Por ejemplo, el **lipoma convencional** se compone de adipocitos uniloculares maduros, un **fibrolipoma** posee adipocitos rodeados por un exceso de tejido fibroso, y un **angiolipoma** contiene adipocitos separados por una cantidad inusualmente grande de conductos vasculares. En la mayor parte de los lipomas se observan alteraciones cromosómicas estructurales que comprenden reorganizaciones equilibradas, que con frecuencia afectan al cromosoma 12. Los lipomas suelen hallarse en el tejido subcutáneo de personas de mediana edad y de ancianos. Se caracterizan como masas de adipocitos maduros bien definidas, blandas e indoloras, que suelen encontrarse en el tejido subcutáneo del dorso, en el tórax, y en los segmentos proximales de los miembros superiores e inferiores. El tratamiento de los lipomas habitualmente consiste en la extirpación quirúrgica simple.

Los tumores malignos del tejido adiposo, llamados **liposarcomas**, no son frecuentes. Suelen detectarse en las personas mayores y aparecen sobre todo en el tejido adiposo profundo de los miembros superiores e inferiores, el abdomen, y la región del hombro. Los liposarcomas pueden contener tanto adipocitos maduros bien diferenciados como células indiferenciadas tempranas (fig. C9-2.1). Los tumores que contienen más células en etapas de diferenciación más temprana son más agresivos y generan metástasis con mayor frecuencia. Lo habitual es que los liposarcomas se extirpen quirúrgicamente, pero si el tumor ya ha generado metástasis, se puede utilizar la quimioterapia y la radioterapia como tratamientos pre- o postquirúrgicos.

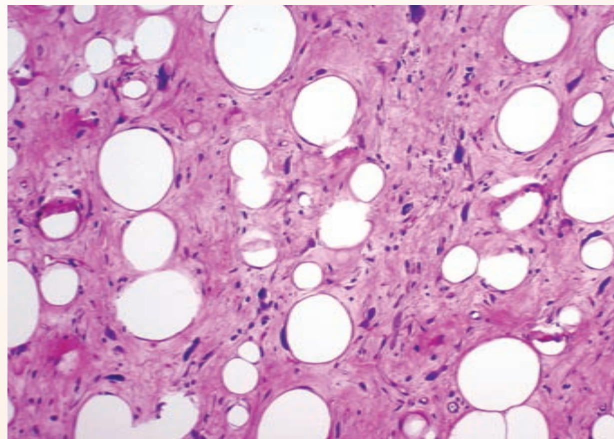


FIGURA C9-2.1 ▲ Liposarcoma bien diferenciado. Esta fotomicrografía se obtuvo de un tumor extirpado del espacio retroperitoneal del abdomen mediante cirugía. El liposarcoma bien diferenciado se caracteriza por un predominio de adipocitos maduros que varían en cuanto a forma y tamaño. Se encuentran distribuidos entre anchos tabiques fibrosos de tejido conjuntivo que contienen células (fibroblastos en su mayor parte) con un núcleo hipercromático atípico. En el tejido conjuntivo se encuentran relativamente pocas células fusiformes dispersas con núcleo hipercromático y pleomorfo. 340 X (Cortesía de la Dra. Fabiola Medeiros).

Si bien el término lipoma se relaciona principalmente con los tumores del tejido adiposo blanco, también se encuentran tumores del tejido adiposo pardo. No es de sorprender que estos tumores se denominen **hibernomas**. Los tumores del tejido adiposo pardo son blandos, benignos, de crecimiento lento, y poco frecuentes, que aparecen sobre todo en la región periescapular, la fosa axilar, el cuello, y el mediastino. La mayoría de los hibernomas contiene una mezcla de tejido adiposo blanco y pardo; los hibernomas puros son muy raros.

del adipocito blanco. En los cortes de rutina teñidos con H&E, el citoplasma de los adipocitos pardos está compuesto sobre todo de espacios redondeados vacíos porque los lípidos que habitualmente ocupan esos espacios, se pierden durante la preparación (fig. 9-6). El adipocito pardo contiene muchas mitocondrias esféricas grandes con una gran cantidad de crestas, un aparato del Golgi pequeño, y sólo pequeñas cantidades de RER y REL. Las mitocondrias contienen abundante cantidad de citocromo oxidasa, la cual le confiere el color pardo a las células.

El tejido adiposo pardo está subdividido en lobulillos a través de tabiques de tejido conjuntivo, pero el estroma conjuntivo entre las células de un mismo lobulillo es escasa. El tejido posee un extenso suministro de capilares que realzan su color. Entre los adipocitos, se hallan presente abundantes fibras nerviosas amielínicas adrenérgicas del sistema nervioso simpático. Las características del tejido adiposo pardo se enumeran en la tabla 9-2.

Los adipocitos pardos se diferencian a partir de las células madre mesenquimatosas bajo el control de los factores de transcripción PRDM16/PGC-1.

Los **adipocitos pardos** también derivan de las **células madre mesenquimatosas** pero de un linaje distinto del que derivan los adipocitos blancos. Los experimentos de rastreo de linaje demuestran que el tejido adiposo pardo y el músculo esquelético derivan de **células progenitoras miogénicas esqueléticas** comunes presentes en los dermatomiotomas del embrión en desarrollo. A diferencia de lo que ocurre con los

CUADRO 9-3 Correlación clínica: tomografía de emisión de positrones (PET) e interferencia del tejido adiposo pardo

La **tomografía de emisión de positrones (PET = positron emission tomography)**, es una herramienta diagnóstica que puede localizar células malignas en el organismo. Este método tiene su fundamento en la detección de los rayos gamma de alta energía generados cuando los positrones (partículas subatómicas de antimateria), producidos durante la desintegración de materiales radiactivos, se encuentran con electrones. El procedimiento requiere la inyección de un material radiactivo, por lo general **18-fluoruro-2-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18F-FDG)**. Este isótopo radiactivo de la glucosa se utiliza en la obtención de imágenes por PET porque las células neoplásicas metabolizan la glucosa con un ritmo más acelerado que las células normales. Después de la inyección del isótopo, un detector recorre todo el organismo y registra la radiación emitida por el marcador 18F-FDG a medida que se va incorporando a las células del cuerpo. Un ordenador ensambla las señales en imágenes que constituyen, en efecto, mapas biológicos de la distribución del 18F-FDG en el organismo. Recientemente, debido a la mayor precisión diagnóstica y a los métodos de biopsia mejorados, se utilizan con más frecuencia en combinación la tomografía de emisión de positrones y la tomografía computarizada (PET/CT).

Una desventaja de la obtención de imágenes por PET es que muchos tejidos normales y tumores benignos también muestran un aumento en el metabolismo de la glucosa y, por lo tanto, pueden malinterpretarse como malignos. Por ejemplo, el tejido adiposo pardo, tiene una captación de glucosa elevada, que es mediada por una elevada actividad de los transportadores de glucosa, lo cual puede ser una fuente posible de **falsos positivos en la interpretación de los resultados** con este método. Dado que el tejido adiposo pardo está en el cuello, incluida la región supraclavicular, y en el mediastino (v. pág. 283), es común encontrarlo en la tomografía de emisión de positrones; en especial, en los pacientes con peso inferior al normal y durante los meses invernales, cuando este tejido predomina más. Es muy probable que la captación de 18F-FDG corresponda a tejido pardo activado durante el aumento de la actividad de los nervios simpáticos en relación con la exposición al frío.

Una imagen de PET de la grasa parda suele ser bilateral y simétrica; sin embargo, en el mediastino la imagen puede ser asimétrica o focal y puede simular malignidad. Se han reportado resultados falsos positivos, debido a la captación de 18F-FDG por la grasa parda de estas regiones en mujeres jóvenes sometidas a procedimientos de obtención de imágenes, para diagnosticar y determinar el estadío de un cáncer mamario. En consecuencia, el conocimiento de que el tejido adiposo pardo puede mostrar ese aumento en la captación del marcador radiactivo, es crucial para establecer un diagnóstico preciso y para evitar resultados falsos positivos (fig. C9-3.1).

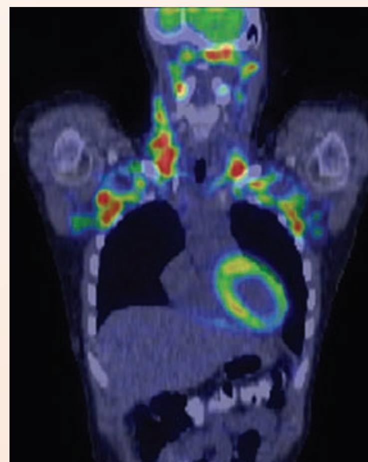


FIGURA C9-3.1 ▲ Imagen frontal de tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) de una mujer joven sana. Esta parte superior del corte frontal de una PET/CT de cuerpo entero, muestra un aumento bilateral importante en la captación de 18F-FDG (*color rojo*) en el cuello, la región supraclavicular y la región axilar superior. Nótese que una captación moderadamente elevada del marcador radiactivo también es detectable en el miocardio (*color amarillo*). Las regiones de gran actividad metabólica se correlacionan con el patrón de distribución del tejido adiposo pardo de baja densidad. Las imágenes de PET/CT permiten la detección precisa de las regiones con aumento en la captación de 18F-FDG y la diferenciación entre la captación del marcador por el tejido adiposo pardo y los hallazgos en los tumores malignos. (Gentileza de la Dra. Jolanta Durski).

adipocitos blancos, la diferenciación de los adipocitos pardos está bajo el control directo de un par distinto de factores de transcripción. Cuando la proteína con dedos de zinc llamada **PRDM16** (PR *domain containing 16* = **proteína 16 con dominio PR**) se activa, **células progenitoras miogénicas** sintetizan varios miembros de la familia PGC-1 (*PPARγ coactivator-1* = coactivador 1 de PPARγ) de factores de transcripción. En consecuencia, **PRDM16/PGC-1** se considera un regulador de tipo **"interruptor maestro"** de la diferenciación de los adipocitos pardos. Estos factores, a su vez regulan la expresión de genes (p. ej., UCP-1) que codifican una proteína mitocondrial específica llamada **proteína desacoplante** (**UCP-1** = uncoupling protein 1) o **termogenina** (una proteína de 33 kDa de la membrana mitocondrial interna), que es indispensable para el metabolismo de los adipocitos pardos (termogénesis). Las observaciones clínicas confirman que en condiciones normales, el tejido adiposo pardo puede expandirse en respuesta al aumento de la concentración sanguínea de **noradrenalina**. Esto se torna obvio en los pacientes que tienen un feocromocitoma, un tumor endocrino de la médula suprarrenal que secreta cantidades excesivas de adrenalina y noradrenalina. En estos pacientes, el gen UCP-1 se activa por la estimulación de la noradrenalina, que también protege los adipocitos pardos mediante la inhibición de la apoptosis. Anteriormente, se creía que las proteínas desacoplantes sólo se expresaban en el tejido adiposo pardo. Recientemente, se han descubierto varias proteínas desacoplantes similares en otros tejidos. La UCP-2 está vinculada con la hiperinsulinemia y la

obesidad, y podría participar en la regulación del peso corporal. La UCP-3 se expresa en el músculo esquelético y podría ser la causa de los efectos termógenos de la hormona tiroidea. Las UCP-4 y -5 son moléculas mitocondriales específicas del encéfalo.

El metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo pardo genera calor en el proceso conocido como *termogénesis*.

Los animales que hibernan poseen una gran cantidad de **tejido adiposo pardo**. Este tejido les sirve como una fuente disponible de lípidos. Al oxidarse, produce calor para aumentar la temperatura de la sangre que circula a través de la grasa parda al momento de despertar de la hibernación, y para mantener la temperatura corporal durante la exposición al frío. Este tipo de generación de calor se conoce como **termogénesis sin temblor**.

El tejido adiposo pardo también está presente en los animales que no hibernan y en los seres humanos, e igualmente sirve como fuente de calor. El sistema nervioso simpático estimula los adipocitos pardos para movilizar los lípidos y generar calor, como ocurre en el tejido adiposo blanco.

Por lo tanto, es probable que el tejido adiposo pardo normalmente presente pueda inducirse y funcionar en el contexto de la **termogénesis adaptativa humana**. Las investigaciones futuras están siendo dirigidas hacia la búsqueda de mecanismos para aumentar la diferenciación del tejido pardo, lo cual puede convertirse potencialmente en un tratamiento atrac-

TABLE 9-2 Características del tejido adiposo

Características	Tejido adiposo blanco	Tejido adiposo pardo
Ubicación	Hipodermis, glándula mamaria, omento mayor, mesenterios, espacio retroperitoneal, pericardio visceral, órbitas (globo ocular), cavidad medular ósea	Gran cantidad en el neonato Remanentes en los adultos en el espacio retroperitoneal, regiones cervical profunda y supraclavicular, regiones interescapular y paravertebral, mediastino
Función	Almacenamiento de energía metabólica, aislamiento térmico, amortiguación de golpes, producción de hormonas, fuente de agua metabólica	Producción de calor (termogénesis)
Morfología de los adipocitos	Unilocular, esferoidal, núcleo aplanado, borde de citoplasma Diámetro grande (15 μm a 150 μm)	Multiloculares, esféricos, núcleo excéntrico redondo Diámetro más pequeño (10 μm a 25 μm)
Células precursoras	Células madre mesenquimatosas perivasculares	Células progenitoras miogénicas esqueléticas comunes
Factores de transcripción de tipo "interruptor maestro" en la diferenciación	PPARγ/RXR	PRDM16/PGC-1
Expresión de genes UCP-1	No	Si (exclusivos del tejido adiposo pardo)
Mitocondrias	Pocas, elongadas, filamentosas con crestas poco desarrolladas	Muchas, grandes, redondas, con crestas bien desarrolladas
Inervación	Pocas fibras nerviosas simpáticas	Gran densidad de fibras nerviosas simpáticas noradrenérgicas
Vascularización	Pocos vasos sanguíneos	Tejido muy vascularizado
Respuesta al estrés ambiental (es decir, exposición al frío)	Disminución de la lipogénesis Aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa Transdiferenciación a tejido adiposo pardo	Aumento de la lipogénesis Disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa Aumento de la producción de calor
Proliferación y diferenciación	Durante toda la vida a partir de células vasculares del estroma Puede sufrir transdiferenciación a tejido adiposo pardo	Durante el período fetal Disminuye en la vida adulta (excepciones: personas con feocromocitoma, hibernoma o exposición crónica al frío)

tivo tanto para la obesidad inducida por la dieta como para la adquirida en forma genética.

La actividad termógena del tejido adiposo pardo es facilitada por la UCP-1 que se encuentra en la membrana mitocondrial interna.

Las mitocondrias de las células eucarióticas producen y almacenan energía en la forma de un gradiente electroquímico de protones a través de la membrana mitocondrial interna. Como ya se describió (v. pág. 57-61), esta energía se utiliza para sintetizar adenosina trifosfato (ATP) cuando los protones retornan a la matriz mitocondrial a través de la enzima ATP sintetasa ubicada en la membrana mitocondrial interna.

Las peculiares **mitocondrias** grandes, redondas, que se encuentran en el citoplasma de las células del tejido adiposo pardo contienen **la proteína desacoplante (UCP-1)**, que desacopla la oxidación de los ácidos grasos de la producción de ATP. De este modo, los protones pueden retornar desde el espacio intermembranal hacia la matriz mitocondrial junto con el gradiente sin pasar a través de la ATP sintetasa y, por ende, sin producir ATP. Esto puede ocurrir porque se encuentra disponible una vía alternativa para el retorno de los protones a través de la UCP-1, que facilita el transporte protónico a través de la membrana mitocondrial interna. La salida de los protones del espacio intermembranal disipa el gradiente protónico mitocondrial, y así desacopla la respiración de la síntesis de ATP. La energía producida por la mitocondria entonces se disipa como calor en un proceso denominado **termogénesis.**

La actividad metabólica del tejido adiposo pardo es regulada por el sistema nervioso simpático y está relacionada con la temperatura ambiental exterior.

La actividad metabólica del tejido adiposo pardo es regulada, en gran medida, por la **noradrenalina** liberada por las terminaciones nerviosas simpáticas, la cual estimula la lipólisis y la hidrólisis de los triglicéridos, y aumenta la expresión y la actividad de las moléculas de **UCP-1** en las mitocondrias. En animales de experimentación, se ha comprobado que la actividad de la UCP-1 aumenta durante la exposición al frío. Además, el frío estimula la utilización de la glucosa en los adipocitos pardos por la expresión excesiva de transportadores de glucosa (GLUT-4). Estudios clínicos recientes que utilizaron **tomografía de emisión de positrones (PET)** en adultos, han demostrado una relación directa entre la temperatura exterior y la cantidad de grasa parda acumulada en el organismo. Se ha reportado un aumento de la cantidad de tejido adiposo pardo en el cuello en general y en la región supraclavicular durante los meses invernales, en especial en las personas delgadas. Este fenómeno se sustenta también en los hallazgos en autopsias, de una cantidad mayor de grasa parda en quienes trabajan a la intemperie y se exponen al frío. En la actualidad, las técnicas modernas de obtención de imágenes moleculares permiten que los clínicos identifiquen con precisión los sitios de distribución de la grasa parda en el organismo, lo cual es indispensable para el diagnóstico adecuado de las lesiones neoplásicas (v. cuadro 9-3).



TRANSDIFERENCIACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

Los adipocitos pueden sufrir transformaciones de blanco a pardo y de pardo a blanco en respuesta a las necesidades termógenas de un organismo.

La exposición a temperaturas frías crónicas aumenta las necesidades termógenas de un organismo. Algunos estudios han demostrado que en estas condiciones, los adipocitos blancos maduros pueden transformarse en adipocitos pardos para generar calor corporal. De modo inverso, los adipocitos pardos pueden transformarse en adipocitos blancos cuando el equilibrio energético es positivo y el organismo requiere un aumento en la capacidad de almacenamiento de triglicéridos. Este fenómeno, conocido como **transdiferenciación**, se ha observado en animales de experimentación. Después de 3 a 5 días de exposición al frío, la acumulación de tejido adiposo blanco en los ratones sufre el "fenómeno de pardeamiento" para producir bolsas de adipocitos multiloculares que contengan UCP-1. Este cambio en el fenotipo de los adipocitos ocurre en ausencia de divisiones celulares (no hay aumento en el contenido de ADN) o apoptosis, indicando que los adipocitos blancos se transforman directamente en adipocitos pardos. Estos hallazgos también se sustentan en observaciones de expresión diferencial de genes. Vale la pena mencionar el hecho de que los ratones con abundancia natural o inducida de tejido adiposo pardo son resistentes a la obesidad, mientras que los ratones genéticamente modificados sin adipocitos pardos funcionales son propensos a la obesidad y a la diabetes tipo 2. Si el fenómeno de pardeamiento se produce por un mecanismo de reprogramación genómico, dicho mecanismo podría ser usado para desarrollar métodos terapéuticos futuros destinados a controlar la cantidad de tejido adiposo pardo en el organismo. Este descubrimiento puede conducir al control de la obesidad y la diabetes tipo 2.

La transdiferenciación de blanco a pardo del tejido adiposo es inducida por la exposición al frío y la actividad física

La exposición al frío y la actividad física inducen la conversión de los adipocitos blancos a pardos, a través de varias vías moleculares. El sistema nervioso central es sensible a las bajas temperaturas, lo que causa un incremento en la estimulación del sistema nervioso simpático noradrenérgico. La estimulación por el ejercicio físico es más complicada e involucra la secreción de los péptidos auricular y ventricular en el miocardio que actúan sobre el riñón, lo que a su vez activa los factores de transcripción esenciales para la diferenciación de los adipocitos pardos. Otros activadores de la transdiferenciación incluyen la reprogramación de los genes del tejido adiposo mediante la activación de factores de transcripción específicos (reguladores maestros), y factores de crecimiento como el factor de crecimiento de fibroblastos 21 (FGF-21). En el futuro, estas moléculas y vías de señalización involucradas en la transdiferenciación de adipocitos pueden abrir nuevos caminos en los tratamientos farmacológicos de la obesidad, diabetes y otras enfermedades metabólicas.



Puntos esenciales
Tejido adiposo

GENERALIDADES DEL TEJIDO ADIPOSO

- El **tejido adiposo** es un tejido conjuntivo especializado que desempeña un papel importante en la homeostasis energética (almacena energía en gotitas de lípidos en la forma de triglicéridos) y en la producción de hormonas (adipocinas).
- Existen dos tipos de tejido adiposo: **blanco (unilocular)** y **pardo (multilocular)**.

TEJIDO ADIPOSO BLANCO

- El **tejido adiposo blanco** representa al menos el 10% del peso corporal en un adulto saludable normal. El tejido adiposo blanco con fibras de colágeno y reticulares de sostén forma la **fascia subcutánea**, se concentra en las almohadillas de grasa mamaria y alrededor de varios órganos internos.
- Los **adipocitos blancos** son células muy grandes (con un diámetro de 100 μm o más) con una sola gota lipídica (unilocular) grande, un borde citoplasmático delgado y un núcleo aplanado y desplazado hacia la periferia.
- Una gotita lipídica única, dentro del adipocito blanco, representa una inclusión citoplasmática y no está unida a membrana.
- Los adipocitos blancos secretan una variedad de **adipocinas**, que incluyen hormonas (p. ej., leptina), factores de crecimiento y citocinas.
- El tejido adiposo blanco se diferencia a partir de las células madre mesenquimatosas bajo el control de los **factores de transcripción PPARγ/RXR** ("interruptores maestros" para la diferenciación de los adipocitos blancos).
- La cantidad del tejido adiposo es regulada mediante dos vías hormonales: la **vía de regulación del peso a corto plazo (péptido YY y ghrelina)** y la **vía de regulación del peso a largo plazo (leptina e insulina).**
- Los triglicéridos almacenados en los adipocitos se liberan por las lipasas que se activan durante la **movilización nerviosa** (comprende **noradrenalina** liberada de los nervios simpáticos) y/o la **movilización hormonal** (incluye **glucagón** y **hormona de crecimiento)**.

TEJIDO ADIPOSO PARDO

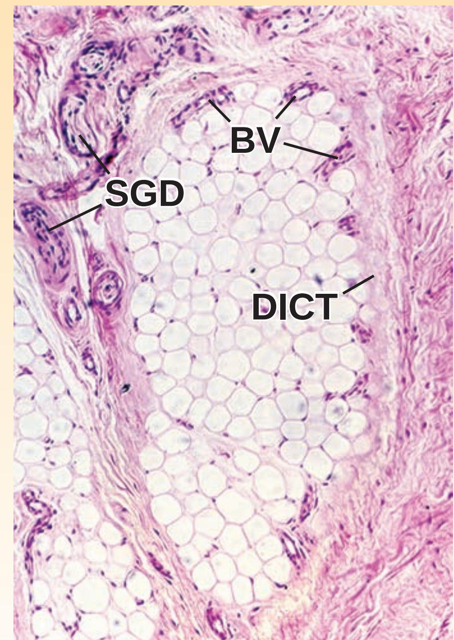
- El **tejido adiposo pardo** es abundante en los neonatos (un 5% de la masa corporal total) pero se reduce en forma contundente en los adultos.
- Los adipocitos pardos son más pequeños que los blancos, contienen muchas gotitas lipídicas (multilocular) y un citoplasma con un núcleo redondo.
- Los **adipocitos pardos** se diferencian a partir de las células madre mesenquimatosas bajo el control de los **factores de transcripción PRDM16/PGC-1** ("interruptor maestro" para la diferenciación de los adipocitos pardos).
- Los adipocitos pardos expresan una proteína mitocondrial específica llamada proteína desacoplante (UCP-1) o **termogenina,** que es esencial para el metabolismo de los adipocitos pardos.
- El metabolismo de los lípidos en el tejido adiposo pardo genera calor (termogénesis) al desacoplar la oxidación de ácidos grasos en la mitocondria a partir de la producción de ATP.
- La **actividad metabólica** del tejido adiposo pardo es regulada por la noradrenalina liberada de los nervios simpáticos y se relaciona con la temperatura ambiental exterior (el clima frío aumenta la cantidad de tejido adiposo pardo).

TRANSDIFERENCIACIÓN DEL TEJIDO ADIPOSO

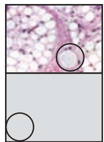
- Los adipocitos pueden sufrir una transformación de blanco a pardo y de pardo a blanco (transdiferenciación) en respuesta a las necesidades termogénicas del organismo.
- La exposición al frío y la actividad física inducen la transdiferenciación de blanco a pardo.

LÁMINA 16 Tejido adiposo

El **tejido adiposo** tiene una distribución en todo el organismo y se encuentra en cantidades variables en las diferentes personas. Es un tejido conjuntivo especializado compuesto por células que almacenan **triglicéridos**, denominadas **adipocitos**. Los adipocitos catabolizan los triglicéridos y cuando el gasto energético supera la ingesta de energía, los ácidos grasos son liberados en la circulación. Además, el **glicerol** y los **ácidos grasos** liberados de los adipocitos participan en el metabolismo de la glucosa. Los adipocitos también secretan **adipocinas**. El tejido adiposo recibe un importante suministro de sangre que complementa sus funciones metabólicas y endocrinas. Se identifican dos tipos de tejido adiposo. El más común y abundante se denomina **tejido adiposo blanco**. Sus adipocitos son células muy voluminosas cuyo citoplasma contiene una sola inclusión grande en la que se almacena la grasa en la forma de triglicéridos. Cuando se examina en un corte típico teñido con H&E, el tejido adiposo blanco aparece como una estructura reticular (v. fotomicrografía de orientación). El segundo tipo es el tejido adiposo pardo. Está compuesto por células más pequeñas. Su citoplasma se caracteriza por las numerosas gotitas de lípidos que ocupan una gran parte del volumen celular. También tiene una vascularización muy abundante. El **tejido adiposo pardo** se encuentra en los neonatos humanos, en los cuales contribuye a mantener la temperatura corporal adecuada.

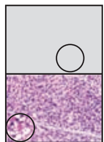


FOTOMICROGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: aquí se muestra el tejido adiposo blanco de la hipodermis de la piel. Consiste en muchos adipocitos muy juntos distribuidos en lobulillos. El tejido adiposo está rodeado por tejido conjuntivo denso irregular *(DICT)*. La pérdida de los lípidos del interior de la célula durante la preparación de rutina de un corte teñido con H&E, imparte al tejido adiposo un aspecto reticulado. Nótense los vasos sanguíneos *(BV)* pequeños en la periferia del tejido. Estos vasos proveen una red capilar abundante dentro del tejido adiposo. En el tejido conjuntivo denso también se observan varios conductos de glándulas sudoríparas *(SGD)*.



Tejido adiposo blanco, ser humano, H&E, 363 X; recuadro 700 X.

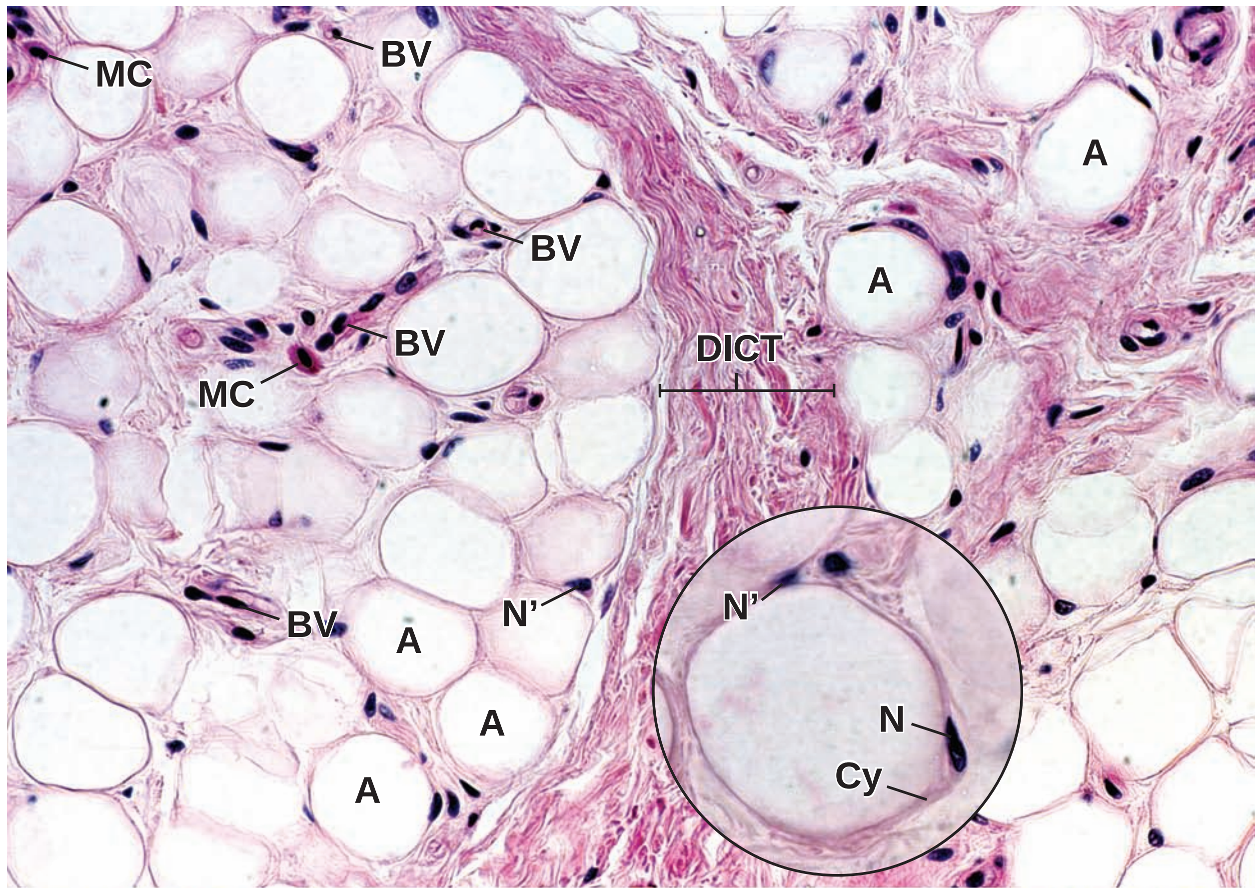
Esta es una fotomicrografía aumentada del tejido adiposo blanco de la muestra que aparece en la fotomicrografía de orientación. Muestra porciones de varios lobulillos de las células adiposas. El tejido conjuntivo denso *(DICT)* separa los lobulillos de las estructuras circundantes. En muestras bien conservadas, los adipocitos *(A)* presentan un perfil esférico en el que se observa un borde de citoplasma muy delgado que rodea una sola inclusión lipídica grande. Dado que los lípidos se pierden durante la preparación del tejido, lo único que se ve es el borde de citoplasma y un espacio casi transparente. Entre las células hay un delicado estroma de tejido conjuntivo muy fino que mantiene juntos los adipocitos, y dentro del estroma hay vasos sanguíneos *(BV)* pequeños, sobre todo capilares y vénulas. La mayor parte de los núcleos visibles en el tejido adiposo blanco pertenecen a fibroblastos, adipocitos o células de vasos sanguíneos pequeños. Sin embargo, suele ser difícil realizar la distinción entre los núcleos de los fibroblastos y los núcleos de los adipocitos. El recuadro muestra un adipocito cuyo núcleo *(N)* es bastante fácil de identificar. Parece que está situado en el reborde del citoplasma *(Cy)*, lo cual le imparte al adipocito el aspecto clásico en "anillo de sello". Un segundo núcleo *(N')*, en parte fuera del plano de corte, da la impresión de estar ubicado entre el borde citoplasmático de dos células contiguas. Es probable que sea el núcleo de un fibroblasto. Debido al gran tamaño relativo de los adipocitos, el núcleo de estas células no suele quedar incluido en el plano de corte de una célula dada. Otras células que pueden observarse en el delicado estroma de tejido conjuntivo son los mastocitos *(MC)*.

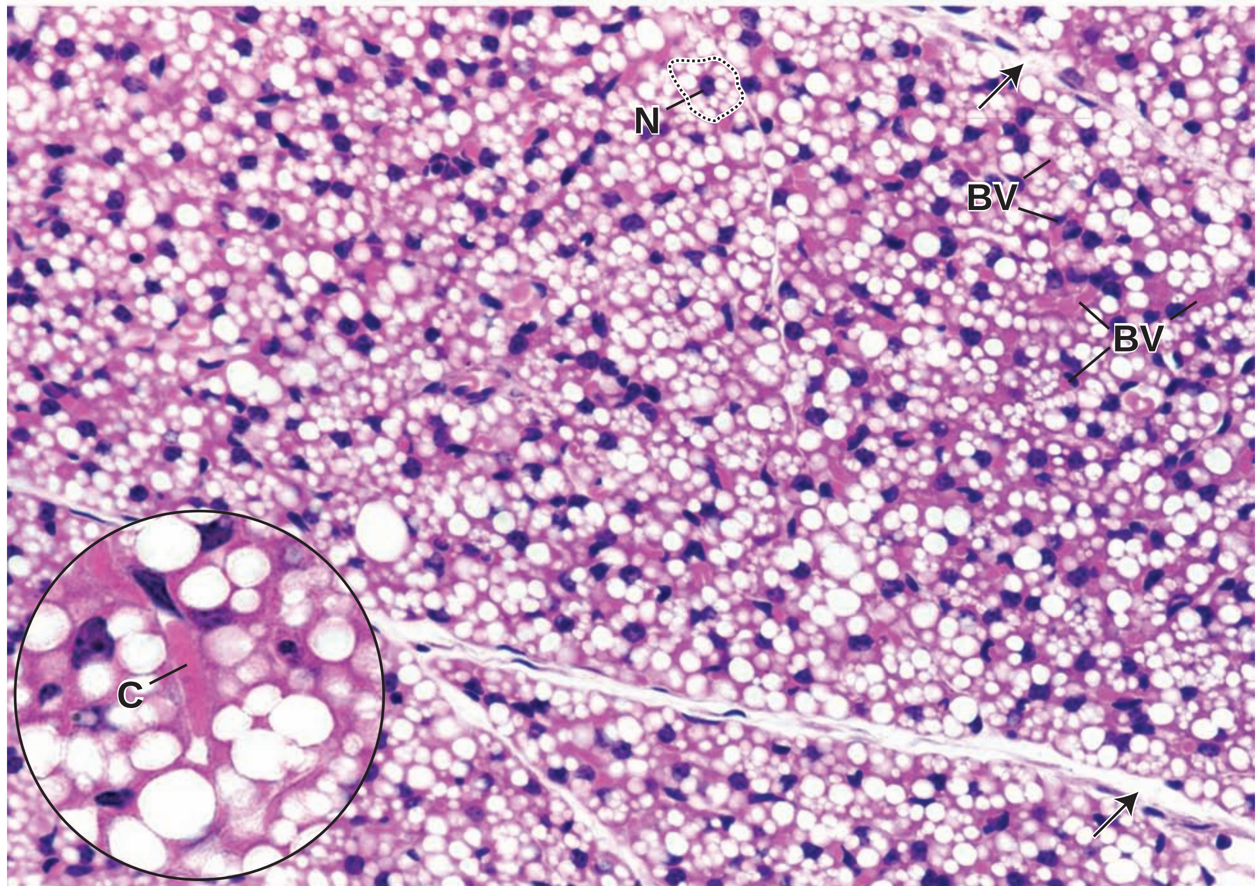


Tejido adiposo pardo, ser humano, H&E, 450 X; recuadro 1100 X.

El tejido adiposo pardo que se muestra en este recuadro consiste en células pequeñas muy juntas con un mínimo de espacio intercelular. Debido a esta distribución, con este aumento resulta difícil definir las células individuales. Con un aumento mayor (que no se ilustra aquí) es posible identificar algunas células individuales. Una *línea de puntos* circunscribe una célula cuyos límites pudieron identificarse con un aumento mayor. Cada célula contiene muchas gotitas lipídicas muy pequeñas incluidas en el citoplasma. En este corte se observa el núcleo *(N)* de esta célula. Como ya se mencionó, el tejido adiposo pardo está muy vascularizado y en esta muestra pueden verse abundantes vasos sanguíneos *(BV)* identificados por los eritrocitos que contienen. La distinción entre los núcleos de los fibroblastos y los núcleos de los adipocitos dentro de los lobulillos es aún más difícil. Inclusive con más aumento *(recuadro)* no es fácil determinar qué núcleos pertenecen a cuáles células. En el recuadro puede verse un capilar *(C)*. Una vez más, se identifica por los eritrocitos que contiene. En el sitio en que los lobulillos están apenas separados unos de otros *(flecha)* pueden reconocerse núcleos alargados pequeños. Éstos pertenecen a fibroblastos en el tejido conjuntivo que forma los tabiques.

A, adipocitos
BV, vaso sanguíneo
C, capilar
Cy, citoplasma
DICT, tejido conjuntivo denso irregular
flechas, tabiques de tejido conjuntivo
MC, mastocitos
N, núcleo de adipocitos
N', núcleo de fibroblastos
SGD, conductos de las glándulas sudoríparas


MC
BV
A
BV
A
BV
DICT
MC
N'
BV
A
N'
A
N
Cy
A


N
BV
BV
C

10

Tejido sanguíneo



GENERALIDADES DE LA SANGRE

La sangre es un tejido conjuntivo líquido que circula a través del sistema cardiovascular.

Al igual que los otros tejidos conjuntivos, la **sangre** está formada por células y un componente extracelular. El volumen total de sangre en un adulto promedio es de alrededor de 6 L, lo que equivale del 7 % al 8 % del peso corporal total. La acción de la bomba cardíaca impulsa la sangre a través del sistema cardiovascular para que llegue a los tejidos corporales. Muchas de las funciones de la sangre son las siguientes:

- Transporte de sustancias nutritivas y oxígeno hacia las células en forma directa o indirecta.
- Transporte de desechos y dióxido de carbono desde las células.
- Distribución de hormonas y otras sustancias reguladoras a las células y los tejidos.
- Mantenimiento de la homeostasis porque actúa como amortiguador (*buffer*) y participa en la coagulación y la termorregulación.
- Transporte de células y agentes humorales del sistema inmunitario que protege al organismo de los agentes patógenos, proteínas extrañas y células transformadas (es decir, células cancerosas).

La sangre se compone de células y sus derivados y un líquido con abundantes proteínas llamado plasma

Las células sanguíneas y sus derivados incluyen:

- **aeritrocitos**, también conocidos como **hematíes** o **glóbulos rojos** (**RBC**);
- **leucocitos**, también conocidos como **glóbulos blancos** (**WB**);
- **trombocitos**, también conocidos como **plaquetas**.

El **plasma** es el material extracelular líquido que le imparte a la sangre las propiedades de fluidez. El volumen relativo de células y plasma en la sangre entera es de aproximadamente

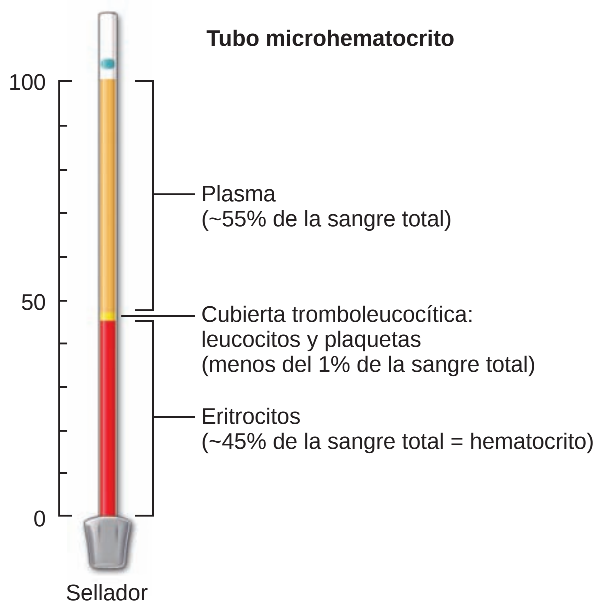


FIGURA 10-1 ▲ Composición sanguínea. La composición sanguínea es claramente visible después de centrifugar un pequeño volumen de sangre en el tubo microhematocrito. El volumen de eritrocitos compactos ocupa alrededor del 45 % de la sangre total (esta fracción se denomina hematocrito). La capa delgada entre los eritrocitos y el plasma contiene leucocitos y plaquetas; se le llama a menudo cubierta tromboleucocítica. El volumen restante (aproximadamente el 55 %) se compone de un líquido color amarillo pálido y opaco que corresponde al plasma sanguíneo con un alto contenido de proteínas.

45 % y 55 %, respectivamente. El volumen de los eritrocitos compactados en una muestra de sangre se llama **hematocrito** (HCT) o **volumen de células compactas (PCV).** El hematocrito se mide por medio de la centrifugación de una muestra de sangre a la que se ha añadido un anticoagulante y de acuerdo al volumen que ocupan los eritrocitos en el tubo de centrífuga en comparación con el volumen sanguíneo total, se calcula su porcentaje (fig. 10-1). Una lectura **normal del hematocrito** oscila entre el 39 % y el 50 % en hombres y entre el 35 % y el 45 % en mujeres; por lo tanto, del 39 % al 50 % y del 35 % al 45 % del volumen sanguíneo para los hombres y mujeres, respectivamente, corresponde a eritrocitos. Los valores bajos del hematocrito a menudo reflejan un número reducido de eritrocitos circulantes (un trastorno llamado **anemia**) y puede indicar una pérdida importante de sangre causada por una hemorragia interna o externa.

Los **leucocitos** y las **plaquetas** constituyen sólo el 1 % del volumen sanguíneo. En una muestra de sangre que se ha centrifugado, la fracción celular (la parte de la muestra que contiene las células) se compone principalmente por eritrocitos compactados (~99 %). Los leucocitos y las plaquetas están contenidos en una delgada capa de color blanco entre los eritrocitos y el plasma llamada **capa tromboleucocítica** (fig. 10-1). Como se indica en la tabla 10-1, hay cerca de 1 000 veces más eritrocitos (~5 X 10^{12} células/L de sangre) que leucocitos (~7 X 10^{9}/L de sangre).

TABLA 10-1 Elementos formes de la sangre

Elementos formes	Células/l		
	Hombres	Mujeres	%
Eritrocitos	4,3–5,7 × 10^{12}	3,9–5,0 × 10^{12}	
Leucocitos	3,5–10-5 × 10^{9}	3,5–10-5 × 10^{9}	100
Agranulocitos			
Linfocitos	0,9–2,9 × 10^{9}	0,9–2,9 × 10^{9}	25,7–27,6[a]
Monocitos	0,3–0,9 × 10^{9}	0,3–0,9 × 10^{9}	8,6[a]
Granulocitos			
Neutrófilos	1,7–7,0 × 10^{9}	1,7–7,0 × 10^{9}	48,6–66,7[a]
Eosinófilos	0,05–0,5 × 10^{9}	0,05–0,5 × 10^{9}	1,4–4,8[a]
Basófilos	0–0,3 × 10^{9}	0–0,3 × 10^{9}	0–0,3[a]
Trombocitos (plaquetas)	150–450 × 10^{9}	150–450 × 10^{9}	

[a]Porcentaje de leucocitos.

 PLASMA

Si bien las células de la sangre son el principal objeto de interés en la histología, también es útil un breve comentario sobre al **plasma**. La composición del plasma se resume en la tabla 10-2. Más del 90 % del peso del plasma corresponde al agua, que sirve como disolvente para una variedad de **solutos**, como proteínas, gases disueltos, electrolitos, sustancias nutritivas, moléculas reguladoras y materiales de desecho. Los solutos del plasma contribuyen a mantener la homeostasis, un estado de equilibrio que proporciona una osmolaridad y un pH óptimos para el metabolismo celular.

Las proteínas plasmáticas son principalmente albúmina, globulinas y fibrinógeno.

La albúmina es el principal componente proteico del plasma y representa más o menos la mitad de las proteínas plasmáticas totales. Es la proteína plasmática más pequeña (alrededor de 70 kDa) y se sintetiza en el hígado. La albúmina es responsable de ejercer el gradiente de concentración entre la sangre y el líquido tisular extracelular. Esta importante presión osmótica en la pared de los vasos sanguíneos, llamada **presión coloidosmótica**, mantiene la proporción correcta de volumen sanguíneo con respecto al volumen de líquido tisular. Si una cantidad importante de albúmina escapa de los vasos sanguíneos hacia el tejido conjuntivo laxo o se pierde en la orina, la presión coloidosmótica de la sangre disminuye y se incrementa la proporción de líquido en los tejidos. (Este aumento de líquido en los tejidos se observa con facilidad por la hinchazón de los tobillos al final del día). La albúmina también actúa como una proteína transportadora: une y transporta hormonas (tiroxina), metabolitos (bilirrubina) y fármacos (barbitúricos).

Las **globulinas** comprenden las **inmunoglobulinas (γ-Globulinas)**, el mayor componente de la fracción globulínica, y **globulinas no inmunes (α-globulina y β-globulina).** Las inmunoglobulinas son anticuerpos, una clase de moléculas funcionales del sistema inmunitario secretados por las células plasmáticas. (Los anticuerpos se describen en el cap. 14, Sistema Linfático).

TABLA 10-2 Composición del plasma sanguíneo

Componente	%
Agua	91–92
Proteína (albúmina, globulinas, fibrinógenos)	7–8
Otros solutos:	1–2
Electrolitos (Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO^{3-}, PO_4^{3-}, SO_4^{2-})	
Sustancias nitrogenadas no proteicas (urea, ácido úrico, creatina, creatinina, sales de amoníaco)	
Sustancia nutritivas (glucosa, lípidos, aminoácidos)	
Gases sanguíneos (oxígeno, dióxido de carbono, nitrógeno)	
Sustancias reguladoras (hormonas, enzimas)	

Las **globulinas no inmunes** son secretadas por el hígado. Contribuyen a mantener la presión osmótica dentro del sistema vascular y también sirven como proteínas transportadoras para diversas sustancias como cobre (transportado por la ceruloplasmina), hierro (transportado por la transferrina) y la proteína **hemoglobina** (transportada por la haptoglobina). Las globulinas no inmunes también incluyen fibronectina, lipoproteínas, factores de coagulación y otras moléculas que pueden intercambiarse entre la sangre y el tejido conjuntivo extravascular.

El **fibrinógeno**, la proteína plasmática más grande (340 kDa), se sintetiza en el hígado. En una serie de reacciones en cascada con otros factores de coagulación, el fibrinógeno soluble se transforma en la proteína insoluble fibrina (323 Da). Durante la conversión de fibrinógeno en fibrina, las cadenas de fibrinógeno se fragmentan para producir monómeros de fibrina que se polimerizan con rapidez para formar fibras largas. Estas fibras establecen enlaces cruzados entre sí y forman una red impermeable en el sitio de los vasos sanguíneos lesionados, lo que impide una hemorragia adicional.

Con excepción de estas grandes proteínas plasmáticas y de las sustancias reguladoras, que son proteínas o polipéptidos pequeños, la mayoría de los componentes del plasma son suficientemente pequeños como para atravesar la pared de los vasos sanguíneos en los espacios extracelulares del tejido conjuntivo contiguo.

En general, las proteínas plasmáticas reaccionan con fijadores comunes y con frecuencia quedan retenidas dentro de los vasos sanguíneos en los cortes histológicos. Las proteínas plasmáticas no poseen una forma estructural por arriba del nivel molecular; por lo tanto, cuando quedan retenidas en los vasos sanguíneos, aparecen como una sustancia que se colorea de manera uniforme con la eosina en los cortes histológicos teñidos con hematoxilina y eosina (H&E).

El suero es igual al plasma sanguíneo excepto que está desprovisto de los factores de coagulación.

Es de práctica habitual que, con fines de diagnóstico, se extraigan muestras de sangre de una vena (procedimiento denominado **venopuntura**). Cuando se saca de la circulación, la sangre se coagula de inmediato. Un **coágulo sanguíneo** consiste sobre todo en eritrocitos incluidos en una red de fibras finas compuestas por fibrina. Para prevenir la coagulación de una muestra de sangre, se le añade un **anticoagulante** como el citrato o la heparina. El citrato fija los iones de calcio, que son esenciales para la activación de la cascada de reacciones de la coagulación, y la heparina desactiva los factores de coagulación en el plasma. El plasma que carece de factores de coagulación se denomina **suero**. Para muchas pruebas bioquímicas de laboratorio, puede utilizarse plasma o suero indistintamente. Se prefiere el suero para varias pruebas específicas ya que los anticoagulantes en el plasma pueden interferir con los resultados. Sin embargo, las pruebas de co-

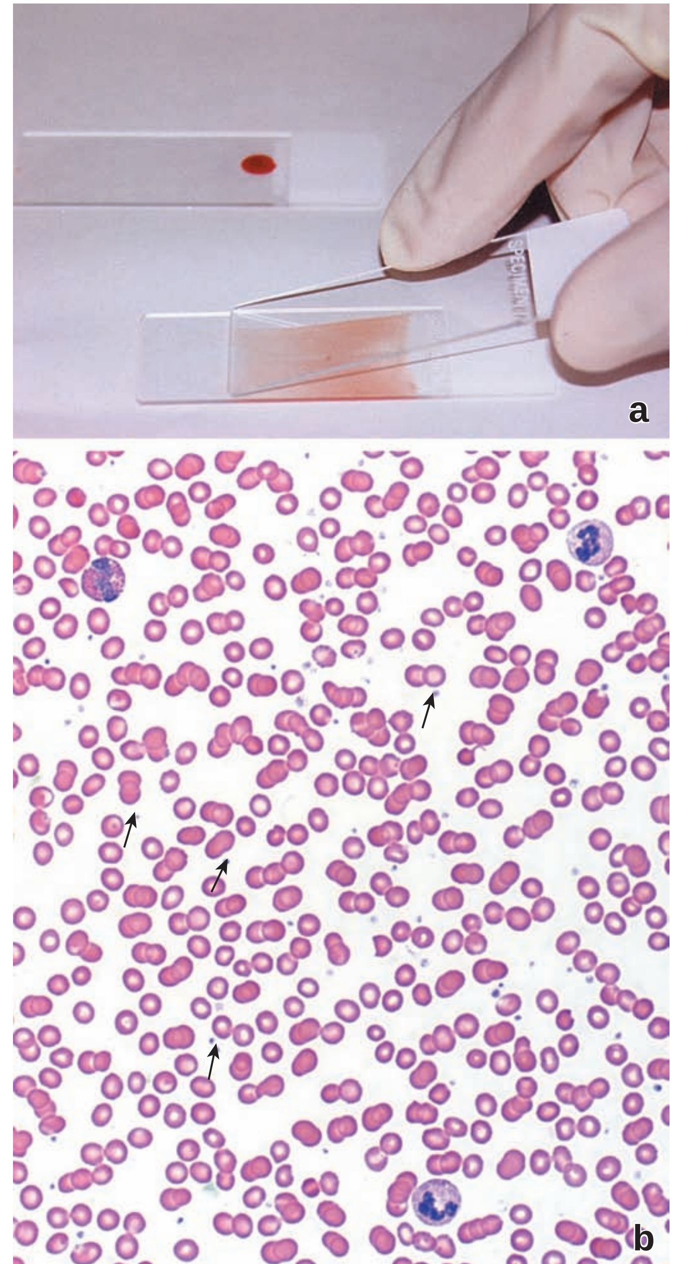


FIGURA 10-2 ▲ Frotis de sangre: técnica de preparación y fotomicrografía panorámica. a. Fotografía que ilustra el método para realizar un frotis sanguíneo. Se coloca una gota de sangre directamente sobre un portaobjetos de vidrio y se extiende por la superficie de éste con el borde corto de otro portaobjetos. **b.** Fotomicrografía de un frotis de sangre periférica, coloreado con la técnica de Wright, en donde la mayoría de los elementos formes, están distribuidos de manera uniforme. Las células son principalmente eritrocitos. Están presentes tres leucocitos. Las *flechas* señalan plaquetas. 350 X.

agulación necesitan que estén conservados todos los factores de la coagulación; por lo tanto, el suero no es apropiado para las mismas.

El líquido intersticial de los tejidos deriva del plasma sanguíneo.

No sorprende que el líquido que rodea las células del tejido, llamado líquido intersticial, tenga una composición electrolítica que refleja la del plasma sanguíneo, del que deriva. Sin embargo, la composición del líquido intersticial en los tejidos no conjuntivos, está sujeta a una modificación considerable por las actividades absortivas y secretoras de los epitelios. Los epitelios pueden crear microambientes especiales que le permitan su función. Por ejemplo, existe una barrera hematoencefálica entre la sangre y el tejido nervioso. Las barreras también existen entre la sangre y el tejido del parénquima en el testículo, el timo, los ojos y otros compartimentos epiteliales. Los líquidos, las barreras, y sus funciones se analizan más adelante en los capítulos que se ocupan de estos órganos particulares.

Para el examen de las células de la sangre se deben utilizar técnicas de preparación y de tinción especiales.

El método de preparación que mejor permite examinar los tipos de células de sangre periférica es el **extendido ó frotis sanguíneo**. Este método difiere de la preparación habitual que se observa en el laboratorio de histología porque el espécimen no se incluye en parafina ni se secciona. En lugar de ello, se coloca una gota de sangre directamente en un portaobjetos y se extiende sobre su superficie (es decir, "se arrastra" con el borde de otro portaobjetos) para producir una monocapa celular (fig. 10-2a). Después, la preparación se seca al aire y se tiñe. Otra diferencia en la preparación de un extendido de sangre es que en lugar de H&E, se utilizan mezclas especiales de colorantes para teñir las células de la sangre. El frotis con cubreobjetos o sin él puede examinarse mediante el objetivo de inmersión (fig. 10-2b y lámina 17, pág. 330).

La tinción de tipo Romanovsky modificada, que suele utilizarse para los frotis de sangre, consiste en una mezcla de azul de metileno (colorante básico), azures similares (también colorantes básicos) y eosina (colorante ácido). De acuerdo con su aspecto después de la tinción, los leucocitos se dividen tradicionalmente en **granulocitos** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y **agranulocitos** (linfocitos y monocitos). Si bien ambos tipos de leucocitos pueden contener gránulos, los granulocitos poseen granulaciones específicas obvias en su citoplasma. En general, los colorantes básicos tiñen los núcleos, los gránulos de los basófilos y el ARN del citoplasma, en tanto que el colorante ácido tiñe los eritrocitos y los gránulos de los eosinófilos. Antes se creía que las granulaciones finas de los neutrófilos eran teñidas por un "colorante neutro" que se formaba cuando el azul de metileno y sus azures similares se combinaban con la eosina. Aún no se entiende por completo el mecanismo por el cual se tiñen los gránulos específicos de los neutrófilos. Algunos de los colorantes básicos (los azures) son metacromáticos y pueden impartir un color rojo violáceo al material que tiñen.

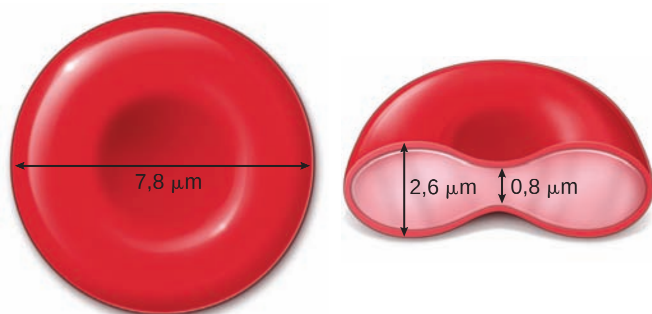


FIGURA 10-3 ▲ Eritrocito. El eritrocito es una célula anucleada en forma de disco bicóncavo que contiene hemoglobina. El área de superficie de un eritrocito es de aproximadamente 140 μm^2 y su volumen corpuscular (célula) medio es de 80 fl a 99 fL (1 fL = 10^{-15} L).



ERITROCITOS

Los eritrocitos son discos bicóncavos anucleados.

Los **eritrocitos** o **glóbulos rojos (RBC)** son células anucleadas que carecen de orgánulos típicos. Funcionan sólo dentro del torrente sanguíneo para fijar oxígeno y liberarlo en los tejidos y, en intercambio, fijan dióxido de carbono para eliminarlo de los tejidos. Su forma es de disco bicóncavo con un diámetro de 7,8 μm, un espesor de 2,6 μm en su borde y un espesor central de 0,8 μm (fig. 10-3). Esta forma maximiza el área de superficie de la célula (~140 μm^2), una cualidad importante para el intercambio de gases.

La vida media de los eritrocitos es de 120 días. En una persona sana, cerca del 1 % de los eritrocitos se elimina de la circulación cada día debido a la senescencia (envejecimiento); sin embargo, la médula ósea produce continuamente nuevos eritrocitos para reemplazar a los eliminados. La mayoría de los eritrocitos envejecidos (~90 %) sufre fagocitosis por los macrófagos del bazo, la médula ósea y el hígado. El resto de los eritrocitos envejecidos (~10 %) se desintegra por vía intravascular y libera cantidades insignificantes de hemoglobina hacia la sangre.

En cortes teñidos con H&E, los eritrocitos suelen medir de 7 μm a 8 μm de diámetro. Dado que su tamaño es bastante constante en el tejido fijado, se pueden utilizar para estimar el tamaño de otras células y estructuras en los cortes histológicos; por ello, el eritrocito se considera apropiadamente la **"regla del histólogo"**.

A causa de que los eritrocitos, tanto vivos como fijados, suelen aparecer como discos bicóncavos, pueden dar la impresión de que son rígidos e inflexibles (fig. 10-4). Son, de hecho, muy deformables. Atraviesan con facilidad los capilares más estrechos ya que se pliegan sobre sí mismos. Se tiñen de manera uniforme con eosina. En cortes finos vistos con el microscopio electrónico de transmisión (MET), el contenido de un eritrocito aparece como un material denso finamente granulado.

La forma del eritrocito está mantenida por proteínas de la membrana en asociación con el citoesqueleto, que proporciona estabilidad mecánica y la flexibilidad necesaria para resistir las fuerzas ejercidas durante la circulación.

A medida que los eritrocitos en circulación navegan a través de una pequeña red de capilares, se exponen a grandes cantidades de fuerza de fricción que hacen que sufran deformaciones rápidas y reversibles. Para hacer frente a esta fuerza, la membrana celular de los eritrocitos tiene una estructura

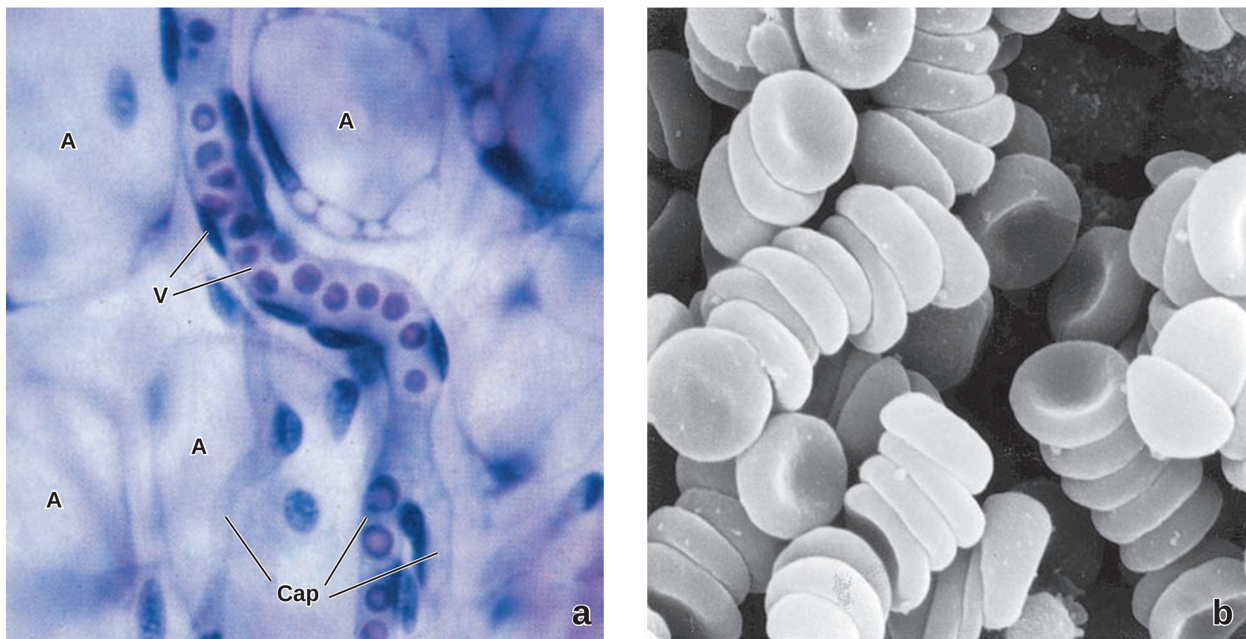


FIGURA 10-4 ▲ Morfología de los eritrocitos. a. Fotomicrografía de tres capilares *(Cap)* se unen para formar una vénula *(V)*, como se observa en el tejido adiposo dentro de un preparado de mesenterio entero. Los eritrocitos se disponen en fila india en uno de los capilares (los otros dos están vacíos). El área central pálida en algunos de los eritrocitos es producto de su forma bicóncava. Los eritrocitos son muy plásticos y pueden plegarse sobre sí mismos al pasar por capilares muy estrechos. Las estructuras redondeadas grandes son células adiposas *(A)*. 470 X. **b.** Fotomicrografía electrónica de barrido de eritrocitos recogidos en un tubo para sangre. Nótese la forma cóncava de las células. Los rimeros o pilas de eritrocitos en estas preparaciones no son inusuales y se conocen como *"rouleaux"* (del francés, rollos). Tales formaciones *in vivo* indican un mayor nivel de inmunoglobulinas plasmáticas. 2 800 X.

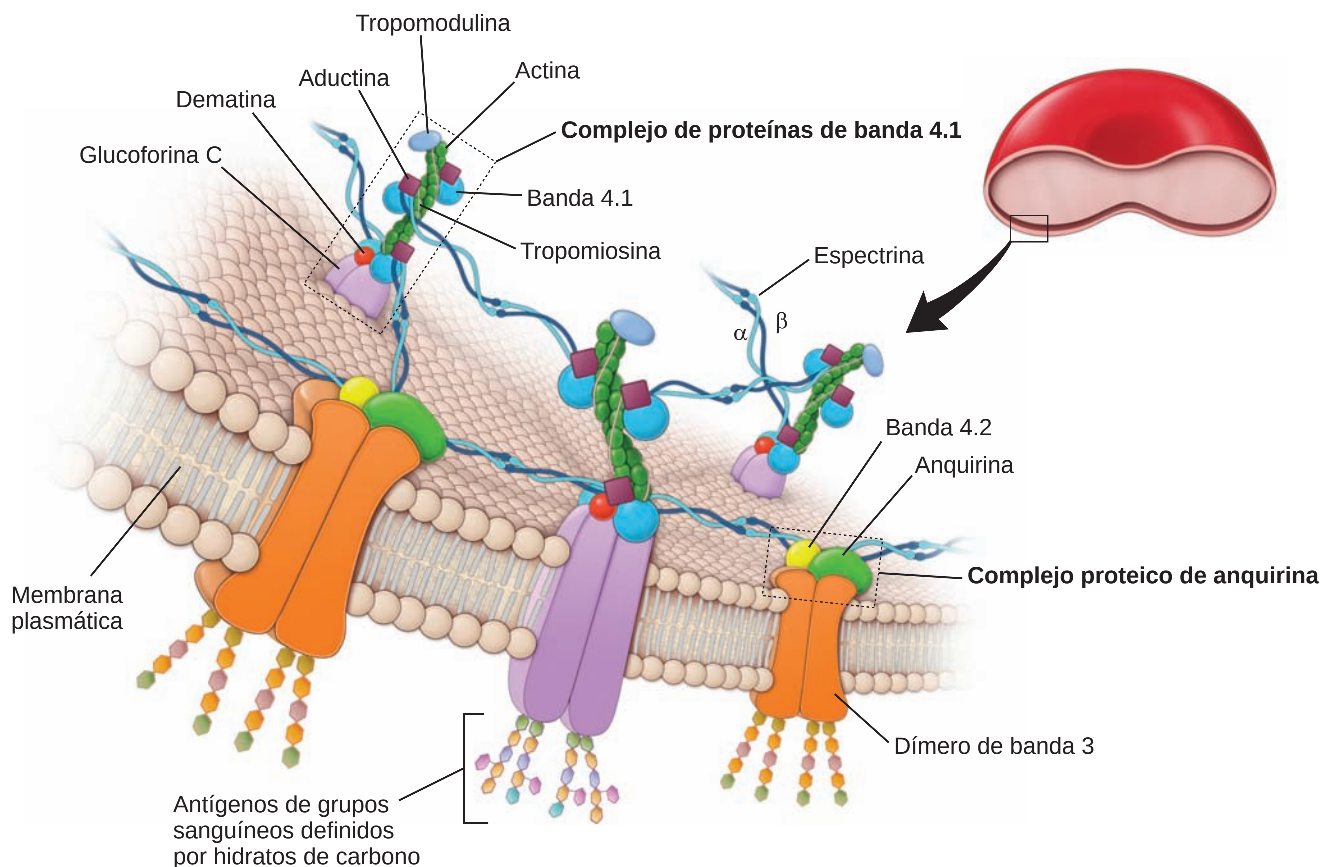


FIGURA 10-5 ▲ Organización de la membrana del eritrocito. El rectángulo en el eritrocito seccionado *(arriba a la derecha)* representa el área de la membrana en el diagrama más grande. El diagrama grande muestra la disposición de las proteínas periféricas e integrales de membrana. La proteína integral de membrana, glucoforina C, se asocia con el complejo de proteínas periféricas de membrana de banda 4,1. Del mismo modo, la proteína integral de membrana de banda 3 se une al complejo proteico anquirina. Estos complejos periféricos interactúan con la espectrina para formar una red hexagonal de citoesqueleto inmediatamente adyacente a la superficie citoplasmática de la membrana plasmática. La red de espectrina con los complejos de proteína periférica de membrana está anclada a la membrana plasmática por la glucoforina C y las proteínas de banda 3, que, en la superficie extracelular, están glucosiladas y sostienen la mayoría de los antígenos de grupo sanguíneo definidos por hidratos de carbono.

exclusiva de citoesqueleto. Además de una bicapa lipídica normal, contiene dos grupos de proteínas importantes desde el punto de vista funcional:

- **Proteínas integrales de la membrana**, que son la mayor parte de las proteínas en la bicapa lipídica. Consisten en dos grandes familias de proteínas transmembrana: glucoforinas y proteínas banda 3. Los dominios extracelulares de estas proteínas integrales de la membrana están glucosilados y expresan antígenos de grupo sanguíneo específico. La **glucoforina C**, desempeña un papel importante en la adhesión de la red de proteína del citoesqueleto subyacente a la membrana celular. La **proteína banda 3** es la proteína transmembrana más abundante en la membrana celular de los eritrocitos. Fija la hemoglobina y actúa como un sitio de anclaje para las proteínas del citoesqueleto (fig. 10-5).
- **Proteínas periféricas de la membrana**, que residen en la superficie interna de la membrana celular. Se organizan en una red bidimensional de patrón hexagonal que forma una lámina sobre la superficie interna de la membrana. Esta red se ubica paralela a la membranay se compone principalmente de proteínas del citoesqueleto, como las moléculas de espectrina α y β que forman un heterodímero antiparalelo unido por enlaces múltiples laterales. A continuación, los dímeros se unen cabeza con cabeza para producir tetrámeros largos y flexibles. Los filamentos de espectrina están anclados a la bicapa lipídica por dos grandes complejos de proteínas. El primero es el **complejo de proteínas de banda 4.1** que contiene banda 4.1, actina, tropomiosina, tropomodulina, aductina y dematina (fig. 10-5.); este complejo interactúa con la glucoforina C y otras proteínas transmembrana. El segundo complejo es el **complejo de proteínas de anquirina** que contiene anquirina y la proteína de banda 4.2; este complejo interactúa con la banda 3 y otras proteínas de la membrana integral (fig. 10-5).

CUADRO 10–1 Correlación clínica: sistemas de grupos sanguíneos AB0 y Rh

Sistema AB0 de grupo sanguíneo

Un factor importante en las transfusiones de sangre es el **sistema de grupos sanguíneos AB0**, que esencialmente consiste en tres antígenos denominados A, B, y 0 (tabla C-10-1.1). Estos antígenos son glucoproteínas y glucolípidos y sólo difieren levemente en su composición. Están presentes en la superficie de los eritrocitos y se unen a los dominios extracelulares de proteínas integrales de membrana llamadas **glucoforinas y proteínas de banda 3**.

La presencia de antígenos A, B, o 0 determina los cuatro **grupos sanguíneos** principales: **A, B, AB y 0**. Todos los seres humanos poseen enzimas que catalizan la síntesis del antígeno 0. Los individuos con un grupo de sangre A tienen una enzima adicional (**N-acetilgalactosamina transferasa** o A-glucosiltransferasa) que añade N-acetilgalactosamina al antígeno 0. Las personas con grupo sanguíneo B tienen una enzima (**galactosa transferasa** o B-glucosiltransferasa) que añade galactosa al antígeno 0 (fig. C-10-1.1). Los individuos con el grupo sanguíneo AB expresan ambas enzimas, mientras que las personas con grupo sanguíneo tipo 0 carecen de ambas enzimas. En los seres humanos, **los genes AB0** consisten en por lo menos siete exones, y se localizan en el cromosoma 9. El alelo 0 es recesivo, mientras que los alelos A y B son codominantes.

Las diferencias en las moléculas de hidratos de carbono de estos antígenos se detectan por anticuerpos específicos contra los antígenos A o B. Las personas con antígenos A poseen anticuerpos anti-B séricos que están dirigidos contra el antígeno B. Las personas con antígenos B poseen anticuerpos anti-A séricos que se dirigen contra el antígeno A. Las personas con grupo sanguíneo AB no tienen anticuerpos dirigidos contra los antígenos A o B. Por lo tanto, son **receptores universales** de cualquier tipo de sangre. Las personas del grupo 0 poseen anticuerpos tanto anti-A como anti-B en su suero y no tienen antígeno A ni B en sus eritrocitos. Por lo tanto, estas personas son dadores universales de sangre.

Si un individuo es transfundido con sangre de un tipo incompatible, sus anticuerpos atacarán los eritrocitos del donante, causando una **reacción transfusional hemolítica** o destrucción de los eritrocitos transfundidos. Para evitar una complicación tal que amenaza la vida, la sangre para transfusión debe ser siempre compatible con la sangre del destinatario. En este procedimiento, el suero del receptor se mezcla con eritrocitos del donante. Si no hay reacción a esta prueba de compatibilidad cruzada, entonces, la sangre del donante puede utilizarse para la transfusión.

TABLA C10-1.1 Sistema AB0 de grupo sanguíneo

Tipo de sangre	Antígeno de superficie del eritrocito	Anticuerpo sérico	Puede donar sangre a	Puede recibir sangre de
A	Antígeno A	Anti-B	A y AB	A y 0
B	Antígeno B	Anti-A	B y AB	B y 0
AB	Antígenos A y B	Sin anticuerpos	Sólo AB	A, B, AB y 0 (receptor universal)
0	Antígeno 0 (sin antígeno A ni antígeno B)	Anti-A y anti-B	A, B, AB y 0 (dador universal)	Sólo 0

(Continúa en página 297)

CUADRO 10–1 Correlación clínica: sistemas de grupos sanguíneos AB0 y Rh (continuación)

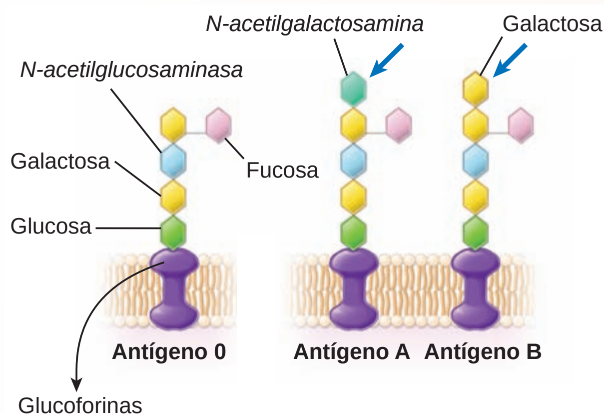


FIGURA C10-1.1 ▲ Antígenos de grupos sanguíneos AB0. Los antígenos AB0 no son productos génicos primarios sino que son productos de reacciones enzimáticas (glucosilaciones). Esta representación esquemática muestra las diferencias entre los tres antígenos principales que forman el sistema de grupos sanguíneos AB0. La estructura inmunodominante del antígeno 0 se ilustra adherida a un dominio extracelular de glucoforinas, proteínas integrales de las membranas celulares de eritrocitos. Nótese que las diferencias entre el antígeno 0 y el antígeno A se deben a la presencia de una molécula de sacárido adicional, N-acetilgalactosamina *(flecha azul, centro)*, que se añade por una N-acetilgalactosamina transferasa funcional codificada genéticamente expresada en individuos del grupo A. De manera similar, los individuos con el grupo B tienen una molécula de galactosa (*flecha azul a la derecha)* añadida por la enzima galactosa transferasa. Las personas del grupo AB expresan ambas enzimas (por lo tanto, tienen ambos antígenos A y B) y las personas del grupo 0 carecen de ambas enzimas funcionales, por ello sólo poseen la estructura central inmunodominante del antígeno 0.

Sistema Rh de grupo sanguíneo

El otro sistema de grupo sanguíneo importante, el **sistema Rh**, se basa en el antígeno Rhesus (Rh). En los seres humanos, este sistema está representado por un **polipéptido Rh30** transmembrana no glucosilado de 40 kDa que comparte sitios antigénicos con eritrocitos de mono rhesus. El **polipéptido RH30** es un componente más grande (90 kDa) de proteína integral de membrana eritrocítica que incluye la **glucoproteína Rh50**. Si bien el polipéptido RH30 expresa muchos sitios de antígeno en su dominio extracelular, sólo tres de ellos, antígenos D, C y E, tienen importancia clínica. Las interacciones entre moléculas de RH30 y Rh50 son esenciales para la expresión de los antígenos D, C y E. Una persona que posee sólo uno de estos tres antígenos es clasificada como **Rh positivo (Rh^+)**. Los tres antígenos estimulan la producción de anticuerpos anti-Rh en individuos que carecen de los mismos antígenos.

La incompatibilidad Rh puede inducir una reacción transfusional hemolítica y en los neonatos provoca la enfermedad hemolítica **eritroblastosis fetal**. La eritroblastosis fetal se produce en neonatos $Rh(D)^+$ de madres Rh(D) - y es el producto de una reacción inmunitaria de **inmunoglobulinas anti-D** que pasaron a través de la placenta de la madre. Los anticuerpos anti-D son producidos por la madre en respuesta al antígeno D expresado en los eritrocitos fetales que se filtran en su circulación durante el embarazo. La administración de anticuerpos anti-D (RhoGAM) a la madre durante la gestación y después del parto destruye cualquier eritrocito fetal $Rh(D)^+$ que persista en la sangre de la madre, evitando así reacciones de incompatibilidad Rh en embarazos futuros.

Esta particular organización del citoesqueleto contribuye a darle forma al eritrocito y le confiere propiedades de flexibilidad y estabilidad mecánica a la membrana. El citoesqueleto no es estático. Por ejemplo, las uniones moleculares a lo largo de la longitud de las moléculas de espectrina se pueden disociar y volver a asociar a medida que el eritrocito sufre una deformación en respuesta a diversos factores físicos y químicos. Por lo tanto, las interacciones flexibles entre los dímeros de espectrina, anquirina y complejos de banda 4.1 son reguladores clave de la flexibilidad y estabilidad mecánica de la membrana. Cualquier defecto en la expresión de los genes que codifican estas proteínas citoesqueléticas puede generar la formación de eritrocitos frágiles y de configuración anómala. Por ejemplo, la **esferocitosis hereditaria** es causada por una mutación autosómica dominante de proteínas que funcionan en el anclaje de la membrana plasmática de los eritrocitos con el citoplasma. Estas mutaciones afectan el complejo de anquirina (banda 3, banda 4.2, espectrina y otras proteínas integrales de la membrana del eritrocito), y su resultado es la formación de eritrocitos esféricos. En este trastorno, la membrana plasmática de los eritrocitos tiene puntos de anclaje defectuosos, que hacen que se separe y se desprenda del citoplasma. Otra anomalía de la membrana de los eritrocitos, la **eliptocitosis hereditaria**, es

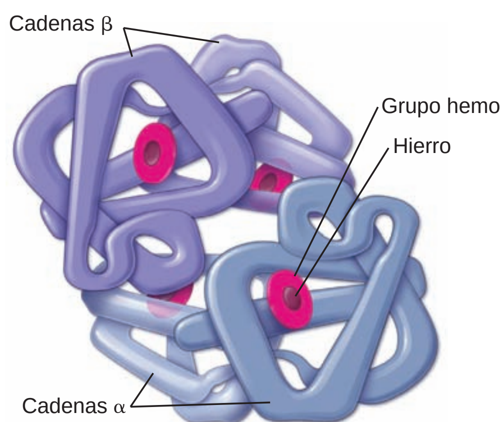


FIGURA 10-6 ▲ Structural diagram of the hemoglobin molecule. Cada molécula de hemoglobina está compuesta por cuatro subunidades. Cada subunidad posee un grupo hemo, grupo prostético que contiene hierro, incluido en una hendidura hidrófoba de una cadena de globina. El plegamiento de la cadena de globina ubica el hemo cerca de la superficie de la molécula, en donde es de fácil acceso para el oxígeno. Hay cuatro tipos diferentes de cadenas de globina: α, β, δ, y γ, que se presentan en pares. Los tipos de cadenas de globina que hay en las moléculas determinan el tipo de hemoglobina. La figura ilustra la hemoglobina A (HbA) que está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas β.

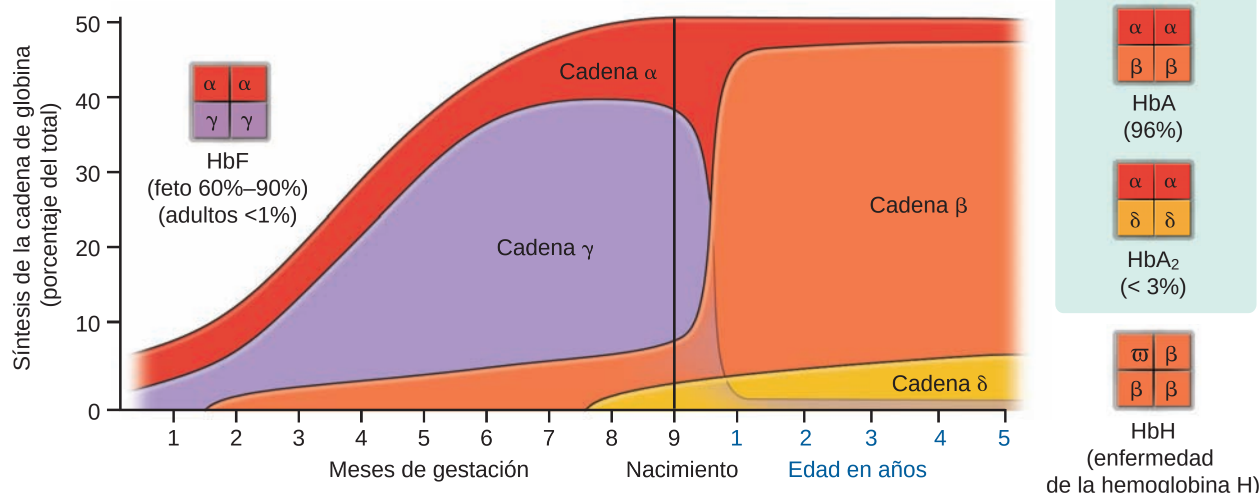


FIGURA 10-7 ▲ Síntesis principal de la cadena de hemoglobina y composición de la globina en períodos prenatales y posnatales. El tipo de hemoglobina difiere en los períodos de gestación y después del parto. Este diagrama representa una línea de tiempo para la síntesis de las cuatro principales cadenas de globina (α, β, δ, y γ)y para la composición de la hemoglobina. En las primeras etapas del desarrollo, las cadenas α y γ forman la hemoglobina fetal (HbF), que es predominante en el nacimiento. En el segundo mes de gestación, aumenta la síntesis de cadenas β de forma gradual. Después del nacimiento, se intensifica drásticamente para formar junto con cadenas β, hemoglobina adulta (HbA) predominante. Durante este tiempo, la síntesis de la cadena γ disminuye. Más tarde, en la edad prenatal, la producción de cadena δ se inicia para formar hemoglobina que contiene dos cadenas δ y dos cadenas α (HbA_2). La hemoglobina adulta HbA (96 %) y HbA2 (< 3 %) dentro del recuadro azul se consideran como tipos normales de hemoglobina. Los rastros de hemoglobina HbF se consideran normales en concentraciones por debajo del 1 %. Un ejemplo de la hemoglobina patológica que se muestra en este diagrama es la hemoglobina HbH, que se forma como un tetrámero de cadenas β.

causada por una de varias mutaciones autosómicas dominantes que afectan las moléculas de espectrina. En esta mutación, las uniones laterales de espectrina-espectrina y espectrina-anquirina-proteínas de banda 4.1 son defectuosas. La membrana plasmática de las células afectadas no se recupera de las deformaciones y se alarga progresivamente, lo que determina que se formen eritrocitos elípticos. En ambos trastornos, los eritrocitos son incapaces de adaptarse a los cambios en su entorno (p. ej., presión osmótica y deformaciones mecánicas), lo que causa su destrucción o **hemólisis** prematura.

Los eritrocitos contienen hemoglobina, una proteína especializada en el transporte de oxígeno y dióxido de carbono.

Los eritrocitos transportan oxígeno y dióxido de carbono unidos a la proteína hemoglobina (68 kDa). La función de la hemoglobina es fijar las moléculas de oxígeno en los pulmones (lo cual requiere alta afinidad por el oxígeno) y, después de transportarlas a través del sistema circulatorio, liberar el oxígeno en los tejidos (que tienen baja afinidad por el oxígeno). Un monómero de la hemoglobina es similar en composición y estructura a la mioglobina, la proteína fijadora de oxígeno que está en el músculo estriado. La forma de disco del eritrocito facilita el intercambio de gases porque una cantidad mayor de moléculas de hemoglobina está más cerca de la membrana plasmática de lo que estaría en una célula esferoidal. Por lo tanto, los gases tienen menos distancia para difundirse dentro de la célula hasta alcanzar un sitio de

CUADRO 10–2 Correlación clínica: hemoglobina en pacientes con diabetes

Como se mencionó en el texto, aproximadamente el 96 % de la hemoglobina total en los adultos corresponde a **hemoglobina tipo HbA.** Alrededor del 8 % de HbA consta de varios subtipos que muestran leves diferencias químicas. Estos subtipos son **hemoglobinas HbA1a1**, HbA1a2, HbA1b y HbA1c. De estos subtipos, el tipo de hemoglobina A1c es de importancia clínica debido a que se une de forma irreversible a la glucosa. Se le conoce como hemoglobina glucosada o glucosilada. Las concentraciones de este subtipo de hemoglobina se utilizan para controlar la glucemia de una persona durante los últimos 2 a 3 meses (prueba que en clínica se denomina **determinación de HbA1c**). Las personas con diabetes tienen un aumento de la concentración de hemoglobina HbA1c glucosilada en la sangre debido a su glucemia elevada. Dado que la vida media normal de los eritrocitos es unos 120 días (v. pág. 321), la hemoglobina glucosilada sólo puede ser eliminada cuando los eritrocitos que la contienen se destruyen. Por lo tanto, los valores de HbA1c son directamente proporcionales a la concentración de glucosa en la sangre durante toda la vida del eritrocito. En personas sanas y en pacientes con diabetes controlada con eficacia, la concentración de HbA1c no debe ser superior al 7 % de la hemoglobina total. Dado que los valores de HbA1c no están sujetos a las fluctuaciones a corto plazo de la glucemia que se comprueban, por ejemplo, después de las comidas o durante el ayuno, la sangre para la prueba de HbA1c se puede obtener sin tener en cuenta el momento de ingestión de alimentos.

CUADRO 10–3 Correlación clínica: trastornos de la hemoglobina

Anemia

La anemia se define clínicamente como una disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre para la edad y sexo de una persona. Una concentración baja de hemoglobina se suele definir como menos de 13,5 g/dl (135 g/l) en los hombres y menos de 12 g/dl (120 g/L) en las mujeres. Si bien en ciertas anemias, esta disminución de la concentración de la hemoglobina se produce por una disminución en la cantidad de hemoglobina en cada célula, la mayoría de las anemias son causadas por una reducción en la cantidad de eritrocitos. Entre las causas de la anemia se encuentran la pérdida de sangre (hemorragia), la producción insuficiente de eritrocitos o la destrucción acelerada de los eritrocitos en la circulación. Una ingesta insuficiente de hierro en la dieta o insuficiencias vitamínicas como la de vitamina B_{12} o ácido fólico, pueden disminuir la producción de eritrocitos. La atrofia gástrica, como resultado de una enfermedad autoinmunitaria, con la destrucción concomitante de las células parietales que secretan el factor intrínseco, una molécula esencial para la absorción de la vitamina B_{12} por las células en el íleon, es la causa de una forma de anemia llamada anemia perniciosa.

Los síntomas clínicos de la anemia varían, según el tipo de anemia, la causa subyacente y otros trastornos clínicos asociados. Los síntomas comunes de la anemia leve incluyen debilidad, fatiga y pérdida de energía. Los otros síntomas asociados con la anemia son falta de aliento, dolores de cabeza frecuentes, dificultad para concentrarse, confusión mental, pérdida del deseo sexual, mareos, calambres en las piernas, insomnio y piel pálida.

Drepanocitosis

La drepanocitosis es causada por una sola mutación puntual en el gen que codifica la **cadena de β-globina** de la hemoglobina A (HbA). El resultado de esta mutación es una cadena de β-globina anómala en la que se sustituye el aminoácido valina por ácido glutámico en la posición 6. La hemoglobina que contiene esta cadena de β-globina anómala se designa **hemoglobina falciforme (HbS)**. La sustitución de la valina hidrófoba por ácido glutámico hidrófilo hace que las moléculas de HbS se aglomeren en condiciones de baja tensión de oxígeno y crezcan en longitud más allá del diámetro del eritrocito. En vez de la forma normal de disco bicóncavo, muchos de los eritrocitos adquieren una forma semilunar o

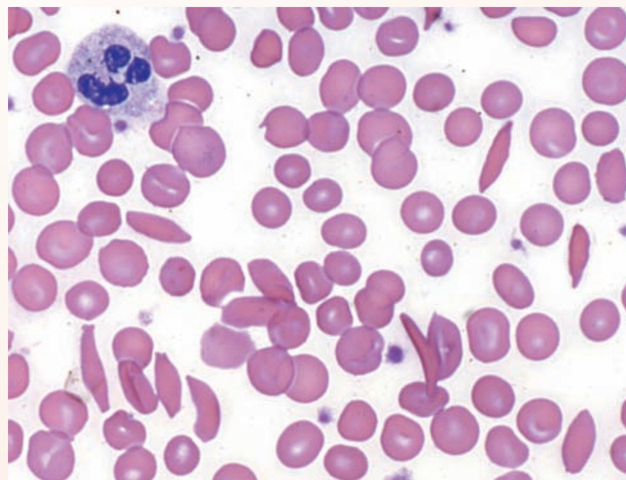


FIGURA C10-3.1 ▲ Fotomicrografía de un frotis de sangre de un paciente con depranocitosis. En este extendido sanguíneo teñido con la técnica de Wright pueden verse los eritrocitos falciformes y naviculares anómalos de un paciente con esta enfermedad. 400 X.

de hoz (*falx*, en latín; *drépanon*, en griego) en condiciones de baja tensión de oxígeno, de ahí el nombre de esta enfermedad (fig. C-10-3.1). El proceso de formación de células falciformes es reversible y comienza cuando la saturación de oxígeno se reduce a menos del 85 % en individuos homocigotos y a menos del 40 % en individuos heterocigotos. Los eritrocitos falciformes son más rígidos que los normales y se adhieren con más facilidad a la superficie endotelial. Por lo tanto, la sangre se vuelve más viscosa y los eritrocitos falciformes pueden acumularse en los capilares más pequeños, privando a porciones de tejidos y órganos de oxígeno y sustancias nutritivas. También puede ocurrir la obstrucción de vasos mayores, que en los niños con frecuencia conduce a una apoplejía. Los eritrocitos falciformes también son más frágiles y se desintegran o se destruyen con más rapidez (después de 20 días) que los eritrocitos normales.

La depranocitosis es un trastorno genético homocigótico recesivo. No obstante, las personas heterocigotas con el rango depranocítico a veces pueden tener manifestaciones clínicas a grandes alturas o en condiciones de gran estrés físico.

fijación en la hemoglobina. Dentro de los eritrocitos hay una alta concentración de hemoglobina que es la causa de la tinción uniforme con eosina y de la granularidad citoplasmática visible con el MET.

La **hemoglobina** se compone de cuatro cadenas polipeptídicas de globina (α, β, δ o γ), cada una de las cuales forma un complejo con un grupo hemo que contiene hierro (fig. 10-6). Durante la oxigenación, cada uno de los cuatro grupos hemo que contienen hierro puede unir una molécula de oxígeno de manera reversible. Durante los períodos gestacionales y posnatales, la síntesis de las cadenas polipeptídicas de hemoglobina varía, lo que resulta en diferentes tipos de hemoglobina (fig. 10-7). Según la activación de diferentes genes de globina y la síntesis de la cadena de globina particular que haya en la macromolécula, se pueden distinguir los siguientes tipos de hemoglobina:

- **Hemoglobina HbA**, que tiene gran prevalencia en los adultos, representa alrededor del 96 % de la hemoglobina total. Es un tetrámero con dos cadenas α y dos cadenas β($\alpha_2\beta_2$).
- **Hemoglobina HbA_2**, que constituye del 1,5 % al 3 % de la hemoglobina total en los adultos. Está compuesta por dos cadenas α y dos cadenas δ ($\alpha_2\delta_2$).
- **Hemoglobina HbF**, que comprende menos del 1 % de la hemoglobina en los adultos. Contiene dos cadenas α y dos cadenas γ ($\alpha_2\gamma_2$) y es la forma principal de hemoglobina

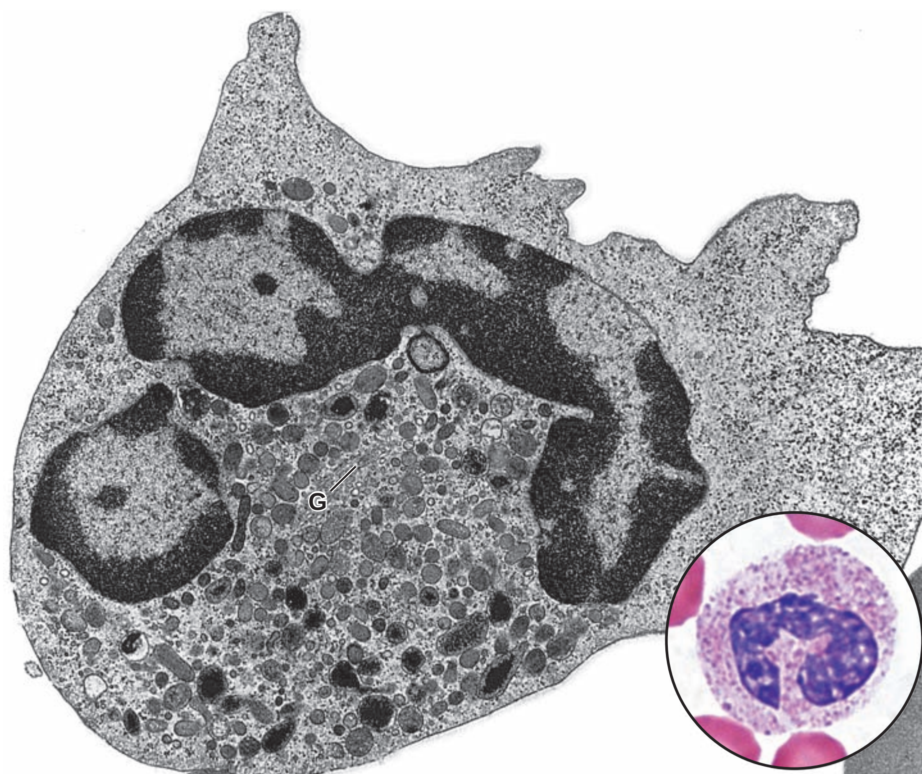


FIGURA 10-8 ▲ Fotomicrografía electrónica de un neutrófilo maduro humano. El núcleo es normalmente multilobulado y posee heterocromatina en la periferia y eucromatina en la región central. Aparece un aparato de Golgi *(G)* pequeño y los demás orgánulos son escasos. El aspecto punteado del citoplasma contiguo a la convexidad del núcleo, se debe a la presencia de partículas de glucógeno. En la concavidad nuclear hay una gran cantidad de gránulos. Los gránulos específicos son menos densos y más redondeados que los azurófilos. Estos últimos son menos abundantes y muy electrodensos. 22 000 X (Gentileza de la Dra. Zucker-Franklin). Con fines comparativos, en el *círculo del ángulo inferior derecho* se muestra un neutrófilo de un frotis sanguíneo visto con el microscopio óptico. 1 800 X.

en el feto. La producción de HbF disminuye en forma drástica después del nacimiento; sin embargo, en algunas personas la HbF se produce durante toda su vida. Si bien HbF persiste en un porcentaje un poco mayor que el normal en la **drepanocitosis** (enfermedad de células falciformes) y en la **talasemia**, no parece que tenga un papel en la patogénesis. Las mutaciones en los genes que codifican las cadenas de globina, pueden causar trastornos en la producción de hemoglobina. Un ejemplo es la **enfermedad de la hemoglobina H (HbH)**, que es causada por defectos moleculares de los genes de la cadena de globina α, los cuales disminuyen la expresión de la cadena. A nivel molecular, la enfermedad de HbH se caracteriza por la acumulación excesiva de cadenas β que forman tetrámeros ($\beta_2\beta_2$; fig. 10-7). En clínica, se caracteriza por la anemia hemolítica crónica leve con recuentos altos de reticulocitos (del 5 % al 10 %). Otro ejemplo es una mutación en el gen que codifica la cadena de globina β que causa la **enfermedad de las células falciformes** (cuadro 10-3). Curiosamente, se han identificado más de 550 tipos de moléculas de hemoglobina anómala, pero la mayoría de ellas carece de importancia clínica.



LEUCOCITOS

Los **leucocitos** se subclasifican en dos grupos generales. El fundamento para esta división es la presencia o ausencia de gránulos específicos prominentes en el citoplasma. Como se señaló antes, las células que contienen **gránulos específicos** se clasifican como **granulocitos** (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) (lámina 17, pág. 330), y las células que carecen de gránulos específicos se clasifican como **agranulocitos** (linfocitos y monocitos) (lámina 18, pág. 332). No obstante, tanto los granulocitos como los agranulocitos poseen una pequeña cantidad de **gránulos inespecíficos azurófilos**, que son los lisosomas. La cantidad relativa de los diversos leucocitos se detalla en la tabla 10-1.

Neutrófilos

Los neutrófilos son los leucocitos más abundantes y también los granulocitos más comunes.

En los frotis de sangre, los neutrófilos miden de 10 a 12 μm de diámetro y obviamente son más grandes que los eritrocitos. Si bien su nombre se debe a la ausencia de tinción citoplasmática, también se caracterizan por las múltiples lobulaciones de su núcleo; por esta razón, también reciben el nombre de **neutrófilos polimorfonucleares** o ***polimorfos***. Los neutrófilos maduros poseen de dos a cuatro lóbulos unidos por finas hebras de material nuclear (lámina 17, pág. 330). Esta organización no es estática sino que en los neutrófilos vivos, los lóbulos y sus hebras de conexión cambian de forma, de posición y hasta de cantidad.

La cromatina de los neutrófilos tiene una distribución característica. Amplias regiones de heterocromatina se encuentran principalmente en la periferia del núcleo en contacto con la envoltura nuclear. Las regiones de eucromatina se encuentran sobre todo en el centro del núcleo, con las regiones rela-

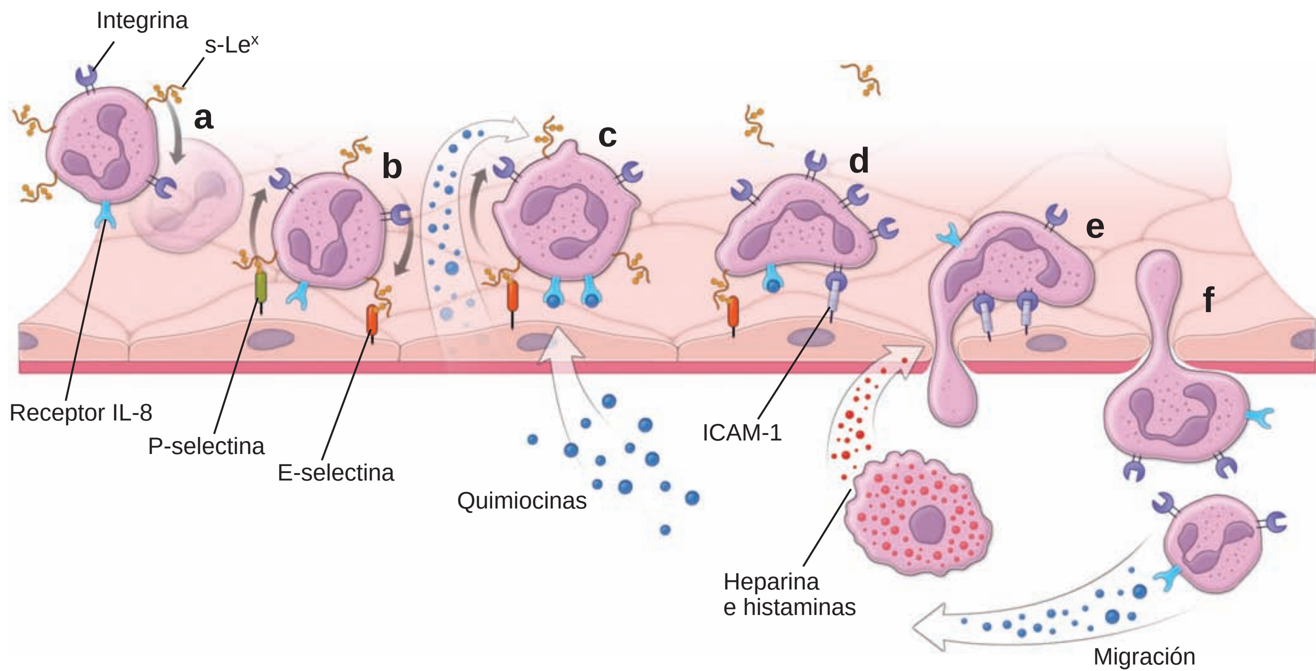


FIGURA 10-9 ▲ Diagrama de los fenómenos que ocurren en la migración de un neutrófilo desde una vena poscapilar hacia el tejido conjuntivo. a. Un neutrófilo que viaja por los vasos sanguíneos expresa un gran número de moléculas de reconocimiento de célula-célula, como los hidratos de carbono Sialyl Lewis^{x} (s-Le^{x}), la integrina y los receptores de interleucina. **b.** Los neutrófilos circulantes aminoran la velocidad por la interacción de sus moléculas superficiales s-Lex con E-selectinas y P-selectinas expresadas en el endotelio de la vénula poscapilar. **c.** Como resultado de esta interacción, la célula rueda sobre la superficie del endotelio. El neutrófilo a continuación, se adhiere al endotelio y responde a quimiocinas (p. ej., interleucina-8) secretadas por las células endoteliales. **d.** Su secreción induce la expresión de otras moléculas de adhesión en la superficie de los neutrófilos, como las integrinas (por ejemplo, VLA-5), que proporcionan vínculos estrechos con la superfamilia de las inmunoglobulinas de moléculas de adhesión (p. ej., molécula de adhesión intercelular-1 [ICAM-1]) expresadas en la superficie del endotelio. Estas interacciones proporcionan una adhesión firme de los neutrófilos a la superficie endotelial. **e.** El neutrófilo a continuación, extiende un seudópodo a una unión intercelular abierta previamente por la histamina y heparina liberadas de los mastocitos en el tejido conjuntivo, lo que permite que el neutrófilo migre a través de la pared vascular. **f.** Una vez que el neutrófilo sale de la circulación y entra en el tejido conjuntivo, su posterior migración está dirigida por moléculas quimiotácticas que interactúan con receptores específicos en su superficie.

tivamente más pequeñas en contacto con la envoltura nuclear (fig. 10-8). En las mujeres, el corpúsculo de Barr (el cromosoma X individual condensado inactivo) se ve como un apéndice en forma de "palillo de tambor" en uno de los lóbulos nucleares.

Los neutrófilos contienen tres tipos de gránulos.

El citoplasma de un neutrófilo contiene tres tipos de gránulos. Los diferentes tipos de gránulos reflejan las diversas funciones fagocíticas de la célula.

- **Gránulos azurófilos (gránulos primarios)**, son más grandes y menos abundantes que los gránulos específicos. Surgen en el inicio de la granulopoyesis y aparecen en todos los granulocitos, así como en los monocitos y los linfocitos. Los gránulos azurófilos son los lisosomas de los neutrófilos y contienen **mieloperoxidasa (MPO)** (una enzima peroxidasa), que con el MET se ve como un material granulado fino. La mieloperoxidasa ayuda a la formación de hipoclorito y de cloraminas, bactericidas altamente reactivos. Además de una variedad de **hidrolasas ácidas** típicas, los gránulos azurófilos también contienen proteínas catiónicas llamadas **defensinas**, que funcionan de forma análoga a los anticuerpos, y el péptido antimicrobiano **catelicidina** que destruye los patógenos.
- **Gránulos específicos (gránulos secundarios)**, son los gránulos más pequeños y por lo menos dos veces más abundantes que los gránulos azurófilos. Son apenas visibles en el microscopio óptico; en las fotomicrografías electrónicas, aparecen de forma elipsoidal (v. fig. 10-8). Los gránulos específicos contienen diversas **enzimas** (colagenasa tipo IV, gelatinasa, fosfolipasa), así como **activadores del complemento** y otros **péptidos antimicrobianos** (lisozima, lactoferrina).
- **Gránulos terciarios**, que en los neutrófilos son de dos tipos. Un tipo contiene **fosfatasas** (enzimas que extraen un grupo fosfato de un sustrato) que a veces se llaman **fosfasomas**. El otro tipo contiene las **metaloproteinasas**, como colagenasas y gelatinasas, que se cree que facilitan la migración de los neutrófilos a través del tejido conjuntivo.

Aparte de estos gránulos, los orgánulos limitados por membrana son muy pocos. En el centro de la célula se ve un aparato de Golgi pequeño, y las mitocondrias son relativamente escasas (fig. 10-8).

Los neutrófilos son células móviles; abandonan la circulación y migran hacia su sitio de acción en el tejido conjuntivo.

Una propiedad importante de los **neutrófilos** y otros leucocitos es su movilidad. Los neutrófilos son los más abundantes de la primera onda de células que llegan a un sitio de lesión tisular. Su migración es controlada por la expresión de **moléculas de adhesión** en la superficie de los neutrófilos que interactúan con los ligandos correspondientes en las células

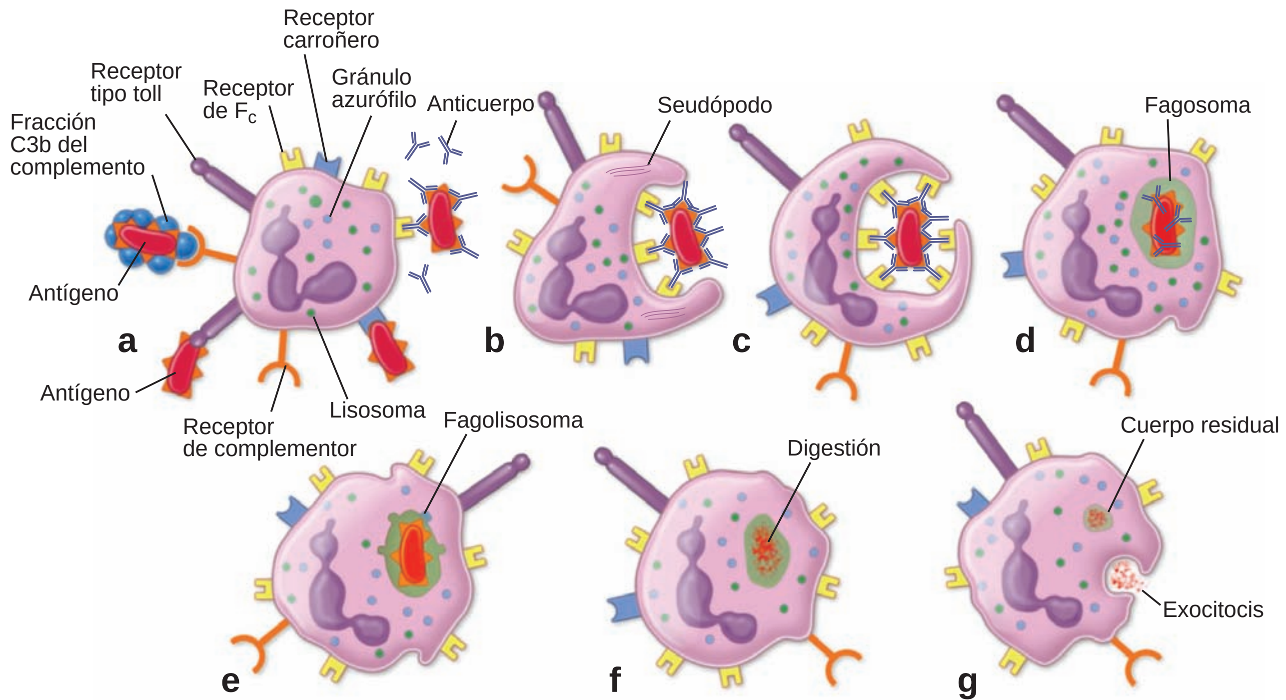


FIGURA 10-10 ▲ Fagocitosis neutrófila. a. La fagocitosis comienza con el reconocimiento y la fijación del material extraño (antígeno), principalmente por receptores de Fc que interaccionan con la región Fc de los anticuerpos unidos al antígeno. **b.** El antígeno, entonces, es rodeado por seudópodos del neutrófilo. **c.** Conforme los seudópodos entran en contacto y se fusionan, el antígeno es incorporado. **d.** Una vez formado el fagosoma, la digestión se inicia por la activación de las oxidasas unidas a la membrana fagosómica. **e.** A continuación, los gránulos tanto específicos como azurófilos se fusionan con el fagosoma y liberan su contenido para formar un fagolisosoma. Esta fusión y liberación de los gránulos se conoce como *desgranulación*. **f.** El contenido enzimático de los gránulos mata al microorganismo y lo digiere. Todo el proceso digestivo ocurre dentro del fagolisosoma, lo cual protege la célula contra la autodigestión. **g.** El material digerido sufre exocitosis hacia el espacio extracelular o se almacena en la forma de cuerpos residuales dentro del neutrófilo.

endoteliales (fig. 10-9) y, a menudo participan en la unión celular.

La fase inicial de la migración de neutrófilos se produce en las vénulas poscapilares y es regulada por un mecanismo que comprende el reconocimiento neutrófilo-célula endotelial. La **E-selectina** y **P-selectina** (tipos de moléculas de adhesión celular) se encuentran en la superficie de las células endoteliales de la vénula poscapilar; ambas interactúan con los neutrófilos circulantes que expresan una cantidad relativamente alta de hidratos de carbono Sialyl Lewis^x (s-Le^x) en su superficie. Debido a la breve unión reversible de la E-selectina y la P-selectina con los hidratos de carbono s-Le^x, los neutrófilos quedan adheridos a la célula endotelial (fig. 10-9). Como resultado de esta interacción, los neutrófilos reducen su velocidad y ruedan sobre la superficie del endotelio. La interacción entre neutrófilos y endotelio podría compararse con una pelota de tenis que rueda (neutrófilos) en una superficie inclinada cubierta con velcro (superficie endotelial). A medida que la pelota va rodando, ganchos en miniatura (que representan las selectinas) en la superficie con velcro atrapan la pelota fibrosa, cubierta de felpa. Esta interacción desacelera y, finalmente, detiene el movimiento de la pelota.

En la segunda fase, la unión estrecha de los neutrófilos con la superficie endotelial se logra por otro grupo de moléculas de adhesión que se expresa en la superficie de los neutrófilos, llamadas **integrinas** (VLA-5). Éstas se activan por señales de quimiocinas de las células endoteliales. Las integrinas expresadas en la superficie de los neutrófilos se unen a las moléculas de adhesión de la **superfamilia de las inmunoglobulinas** que residen en las células endoteliales (p. ej., molécula de adhesión intercelular 1 [ICAM-1] y molécula de adhesión celular vascular 1 [VCAM-1]). Algunas quimiocinas, como la **interleucina-8** (IL-8), se adhieren a sus propios receptores situados en los neutrófilos y colaboran con su migración hacia el sitio designado de inflamación. Estas interacciones aseguran una adherencia estable de los neutrófilos a la superficie endotelial, lo que permite que inicie el proceso de **diapédesis** (movimiento de salida de la circulación).

A continuación, los neutrófilos extienden un pseudópodo hacia una unión intercelular. La histamina y la heparina liberadas en el sitio de la lesión por los mastocitos perivasculares abren la unión intercelular. Las proteasas secretadas por la migración de neutrófilos degradan la membrana basal, lo que permite a los neutrófilos entrar en el tejido conjuntivo contiguo. Con el MET, los contenidos citoplasmáticos del pseudópodo de un neutrófilo aparecen como una expansión de la matriz citoplasmática granular fina sin orgánulos membranosos (fig.10-8). La apariencia granular fina se atribuye a la presencia de filamentos de actina, algunos microtúbulos y glucógeno. Éstos participan en la extensión del citoplasma para formar el pseudópodo y en la contracción ulterior que permite el avance de la célula. Una vez que el neutrófilo se ha introducido en el tejido conjuntivo, la migración adicional hacia el sitio de la lesión es dirigida por un proceso conocido como **quimiotaxis,** que consiste en la unión de moléculas

quimiotácticas y proteínas de la matriz extracelular a receptores específicos en la superficie de los neutrófilos.

Los neutrófilos son fagocitos activos que utilizan una gran variedad de receptores de la superficie para reconocer bacterias y otros agentes infecciosos en los sitios de inflamación.

Una vez en el sitio de la lesión tisular, el neutrófilo primero debe reconocer sustancias extrañas antes de que ocurra la fagocitosis. Al igual que la mayoría de las células fagocíticas, los neutrófilos tienen una variedad de receptores en su membrana celular que pueden reconocer y fijar bacterias, organismos extraños y otros agentes infecciosos (fig. 10-10). Algunos de estos organismos y agentes se unen en forma directa a los neutrófilos (no se requieren modificaciones de sus superficies), mientras que otros tienen que estar opsonizados (cubiertos con anticuerpos o complemento) para ser más atractivos a los neutrófilos. Los receptores más comunes utilizados por los neutrófilos durante la fagocitosis comprenden los siguientes:

- **Receptores de F_c**, que están en la superficie del neutrófilo y se unen a la región F_c expuesta de los anticuerpos IgG que cubren las superficies bacterianas (fig. 10-10). La unión de bacterias cubiertas de IgG activa la función fagocítica de los neutrófilos y provoca un rápido aumento del metabolismo intracelular.
- **Receptores de complemento (CR)**, que facilitan la fijación y la captación de complejos inmunitarios opsonizados por la proteína C3 activa del complemento, en particular, C3b. La unión de bacterias u otros antígenos cubiertos con C3b a los CR desencadena la fagocitosis, cuyo resultado es la activación de los mecanismos líticos y las reacciones de estallido respiratorio del neutrófilo.
- **Receptores "limpiadores"** (*scavenger*) **(SR)**, que son un grupo estructuralmente diverso de glucoproteínas transmembrana que se unen a formas modificadas (acetiladas

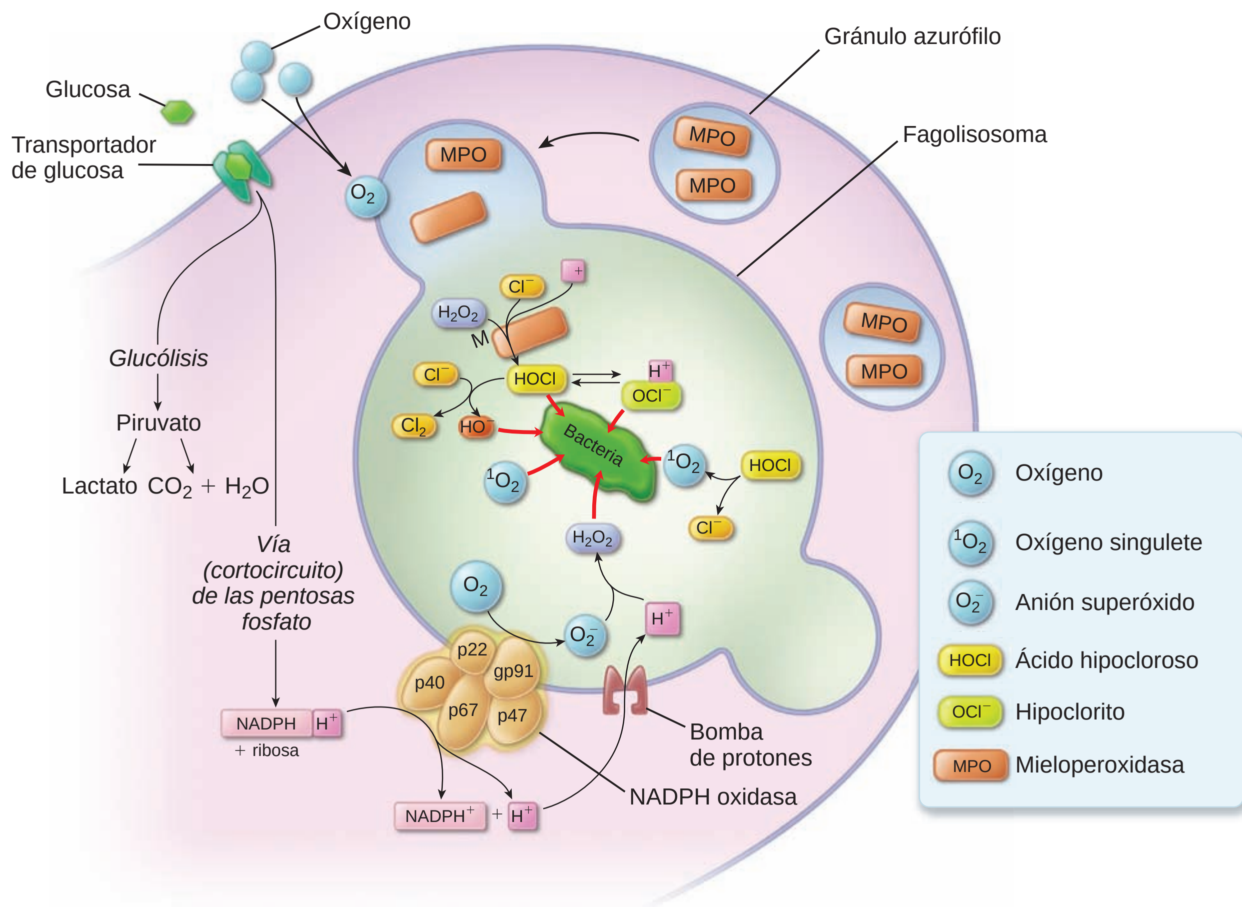


FIGURA 10-11 ▲ Mecanismos que conducen a la síntesis de intermediarios reactivos del oxígeno durante las reacciones de estallido respiratorio del neutrófilo. Este diagrama esquemático muestra un fagolisosoma que contiene una bacteria fagocitada. En el dibujo se ilustran dos mecanismos de muerte dependientes de oxígeno. El primer mecanismo depende de un sistema (*phox*) de oxidasa de fagocito que utiliza el complejo de la NADPH oxidasa, formado por 5 subunidades. Este complejo transporta un exceso de electrones a través de la membrana del fagolisosoma, en donde éstos interaccionan con el oxígeno molecular para generar aniones superóxido libres. Estos aniones se convierten en intermediarios reactivos del oxígeno. Otra enzima, la superóxido dimutasa, convierte los aniones superóxido en oxígeno singulete y peróxido de hidrógeno, que reacciona adicionalmente con los aniones superóxido para producir radicales hidroxilo bactericidas y más moléculas de oxígeno singulete. En el segundo mecanismo participa la enzima lisosómica mieloperoxidasa (MPO) que se encuentra en los gránulos azurófilos de los neutrófilos. El ácido hipocloroso se metaboliza adicionalmente para convertirse en hipoclorito (lejía) muy tóxico y cloro. Un poco de hipoclorito puede degradarse en forma espontánea para producir oxígeno singulete tóxico e iones cloruro. Todas las moléculas generadas durante el estallido respiratorio en los neutrófilos (**asociadas con** *flechas rojas*) son muy eficaces para destruir las bacterias fagocitadas.

u oxidadas) de lipoproteínas de baja densidad (LDL), moléculas polianiónicas que con frecuencia se encuentran en la superficie de bacterias, tanto Gram-positivas como Gram-negativas, y cuerpos apoptósicos. La unión a estos receptores aumenta la actividad fagocítica de los neutrófilos.

- **Receptores tipo Toll**, también conocidos como **receptores de reconocimiento de patrones (RRP)**, que son receptores de neutrófilos que reconocen moléculas de patógenos como endotoxinas, lipopolisacáridos, peptidoglucanos y ácidos lipoteicoicos que se organizan en **patrones moleculares asociados con patógenos (PAMP)** predecibles y se expresan normalmente en las superficies de las bacterias y otros agentes infecciosos. Al igual que otras células fagocíticas, los neutrófilos poseen una gran variedad de receptores tipo toll que reconocen PAMP. La unión de antígenos bacterianos a estos receptores provoca la fagocitosis y la liberación de citocinas, como la **interleucina 1 (IL-1)**, la **interleucina 3 (IL-3)** y el **factor de necrosis tumoral α (TNFα)** por los neutrófilos. La IL-1, conocida históricamente como pirógeno (agente causante de la fiebre), induce la síntesis de prostaglandinas, que a su vez actúan sobre el centro termorregulador del hipotálamo para producir **fiebre**. Por ende, la fiebre es una consecuencia de la reacción aguda frente a agentes patógenos invasores que causan una respuesta neutrófila masiva.

Las bacterias fagocitadas se destruyen dentro de los fagolisosomas por la acción de los intemediarios reactivos del oxígeno producidos durante el estallido respiratorio.

La **fagocitosis** se inicia cuando el neutrófilo reconoce y se une al antígeno. Los pseudópodos que extiende el neutrófilo rodean el antígeno y lo internalizan para formar un **fagosoma** (fig. 10-10). Después, los gránulos azurófilos y específicos se fusionan con la membrana del fagosoma y las hidrolasas lisosómicas de los gránulos azurófilos digieren el material extraño. Durante la fagocitosis, la utilización de glucosa y de oxígeno por el neutrófilo aumenta en forma notable y se conoce como **estallido respiratorio**. Su resultado es la síntesis de varios compuestos oxigenados llamados **intermediarios reactivos del oxígeno (ROI)**. Éstos incluyen radicales libres como los radicales de oxígeno e hidroxilo que se utilizan en la inmovilización y destrucción de bacterias vivas dentro de los fagolisosomas. Por definición, los radicales libres poseen en su estructura química un electrón no apareado, que los hace muy reactivos y por lo tanto capaces de dañar moléculas intracelulares, incluso lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. El proceso por el cual se destruyen los microorganismos en los neutrófilos se denomina **muerte intracelular dependiente de oxígeno**. En general, dos mecanismos bioquímicos intervienen en este proceso: el primero es el **sistema oxidasa del fagocito (phox)** que utiliza **el complejo NADPH (nicotinamida adenina dinucleótido fosfato**) oxidasa del fagocito que está en la membrana del fagolisosoma; el segundo está

CUADRO 10–4 Correlación clínica: trastornos hereditarios de los neutrófilos; enfermedad granulomatosa crónica

Un ejemplo primario de la inmunodeficiencia genética que afecta los mecanismos de muerte dependientes de oxígeno, es la **enfermedad granulomatosa crónica (CGD**). En este trastorno hereditario de los neutrófilos y otras células fagocíticas, uno de los componentes del **complejo de la NADPH oxidasa** (sistema phox) ha mutado o está ausente. En consecuencia, los neutrófilos no pueden producir intermediarios reactivos del oxígeno (ROI). El complejo de la NADPH oxidasa se compone de cinco moléculas. Dos de ellas, la **glucoproteína 91 (gp91)** y la **proteína 22 (p22**), son parte de un citocromo unido a membrana llamado **citocromo b558** (v. fig. 10-11). Otros tres componentes citosólicos, la **proteína 47 (p47)**, la **proteína 67 (p67)** y la **proteína 40 (p40)** son componentes de **GTPasa Rac-2**, que se necesita para la actividad oxidasa. La activación y estimulación del neutrófilo por la fagocitosis determina que las proteínas citosólicas se trasloquen a la membrana plasmática del fagolisosoma para ensamblar el complejo NADPH oxidasa activo.
La enzima ensamblada transporta electrones del NADPH citosólico a través de la membrana hasta el O2 molecular que reside dentro del fagolisosoma para generar aniones superóxido O2– bactericidas y otras regiones de interés. Alrededor del 50 % al 70 % de todos los casos de CGD se deben a una mutación en e**l gen CYBB (citocromo B, subunidad b)** localizado en el cromosoma X. Este gen codifica la glucoproteína 91 (gp91), que es necesaria para la función adecuada del complejo de la NADPH oxidasa. Dado que la **insuficiencia de gp91** es una enfermedad ligada al cromosoma X, la CGD causada por esta mutación suele denominarse **enfermedad X91**. Otro 20 % al 40 % de los pacientes con CGD tienen mutaciones en el **gen NCF1** en el cromosoma 7 que codifica la proteína 47. Las mutaciones en el gen NCF2 (que codifica la proteína 67) y en el gen CYBA (que codifica la proteína 22) son infrecuentes, y representan menos del 10 % de todos los casos de CGD. Las mutaciones en los genes NCF1, NCF2 y CYBA producen formas autosómicas recesivas de CGD.

La CGD disminuye la capacidad de los neutrófilos para destruir ciertos tipos de bacterias y hongos. Las personas con esta enfermedad con frecuencia son afectadas por infecciones bacterianas y fúngicas recidivantes que amenazan la vida y por trastornos inflamatorios crónicos. Los cambios patológicos más comunes se producen en los tejidos y órganos que forman barreras contra la entrada de microorganismos desde el medio externo. Estos incluyen la piel (infecciones cutáneas), encías (encías inflamadas y tumefactas), pulmones (neumonía), ganglios linfáticos (linfadenitis), tubo digestivo (enteritis, diarrea), hígado y bazo. Otro rasgo característico de la CGD es el desarrollo de masas agrandadas, similares a tumores, llamadas granulomas. La presencia de granulomas puede causar graves problemas en el tubo digestivo, por obstrucción del paso de alimentos y en las vías urinarias, por bloqueo del flujo de la orina desde los riñones y la vejiga.

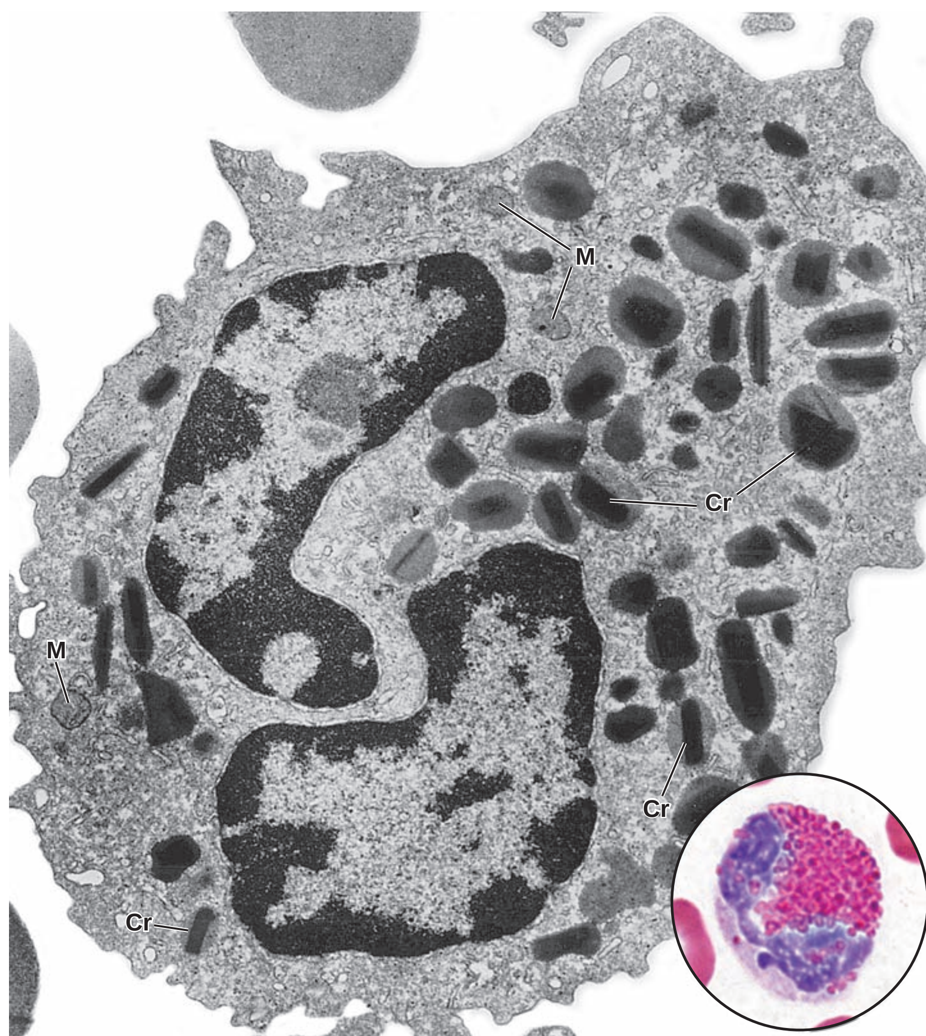


FIGURA 10-12 ▲ Fotomicrografía electrónica de un eosinófilo humano. El núcleo es bilobulado pero el segmento de conexión ha quedado fuera del plano de corte. Los gránulos son de tamaño mediano (si se comparan con el de los basófilos) y poseen un cuerpo cristalino *(Cr)* en el centro de una matriz menos electrodensa. *M*, mitocondrias. 26 000 X (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo interior derecho.** Eosinófilo de un frotis de sangre visto con el microscopio óptico. 1 800 X.

asociado con la enzima lisosómica **mieloperoxidasa (MPO)** que se encuentra en los gránulos azurófilos de los neutrófilos (fig. 10-11).

En el mecanismo oxidasa del fagocito o sistema phox, la fagocitosis progresa por medio de la señalización para que la célula produzca cantidades suficientes de NADPH necesario para generar aniones superóxido. El aumento de la captación de glucosa y la derivación del metabolismo del NADPH se logra a través de la vía de las pentosas fosfato (también conocida como *cortocircuito de las pentosas*). El NADPH citosólico se convierte en un dador de electrones: el complejo enzimático de la NADPH oxidasa transporta electrones a través de la membrana al O2 molecular dentro del fagolisosoma para generar radicales libres **aniones superóxido (O_2^-)**. Estos aniones

CUADRO 10–5 Correlación clínica: degradación de la hemoglobina e ictericia

Si se inhibe la conjugación de la bilirrubina o su excreción en la bilis por las células del hígado, o si se produce la obstrucción del sistema de conductos biliares, la bilirrubina puede reingresar en la sangre, provocando un aspecto amarillo de la esclera del ojo y la piel. Este trastorno se llama icteria. La icteria puede ser causada por la destrucción de los eritrocitos circulantes. Un ejemplo de este trastorno es una **reacción transfusional hemolítica** cuando la sangre AB0 incompatible se administra a un paciente, por lo general debido a un error de administración. La hemólisis masiva de los eritrocitos transfundidos puede asociarse con complicaciones sistémicas graves, como la hipotensión (presión arterial baja), la insuficiencia renal e incluso la muerte.

La icteria también es característica de varios tipos de **anemias hemolíticas** que son consecuencia de trastornos hereditarios en los eritrocitos (p. ej., esferocitosis hereditaria) o factores externos, como microorganismos patógenos, venenos de animales, productos químicos y fármacos. En los neonatos es común la aparición de una cierta icteria **(icteria fisiológica)** causada por la ineficiencia del sistema conjugador de bilirrubina en el hígado neonatal.

superóxido se convierten en ROI. La superóxido dismutasa convierte los aniones superóxido en oxígeno singulete ($^1O_2$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que además reacciona con aniones superóxido para producir **radicales hidroxilo (OH^-)** bactericidas (la forma neutra del ion hidroxilo) y más moléculas de oxígeno singulete (v. fig. 10-11).

La destrucción dependiente de oxígeno con la participación de MPO se produce cuando los gránulos azurófilos que contienen MPO se fusionan con los fagosomas que contienen bacterias fagocitadas. Durante el estallido respiratorio del neutrófilo, la MPO, que utiliza hemo como cofactor, cataliza una reacción que produce **ácido hipocloroso (HOCl)** a partir de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y un anión cloruro (Cl^-). El ácido hipocloroso, que es unas mil veces más eficaz en la destrucción bacteriana que el peróxido de hidrógeno, se metaboliza adicionalmente para convertirse en un hipoclorito (OCl^-) muy tóxico (lejía) y cloro (Cl_2). Un poco del hipoclorito puede degradarse en forma espontánea para producir oxígeno singulete ($^1O_2$) tóxico y iones cloruro (Cl^-) (fig. 10-11).

Además, el **óxido nítrico (NO)** y otros **intermediarios del nitrógeno reactivo (RNI)** también participan en los mecanismos de destrucción microbiana intracelular. El NO se ha encontrado en los neutrófilos; sin embargo, se cree que en los seres humanos los mecanismos de muerte mediados por RNI no cumplen un papel decisivo. El papel principal del NO derivado de neutrófilos es inducir la vasodilatación, que a su vez facilita la migración de los neutrófilos de los vasos sanguíneos hacia el tejido conjuntivo circundante.

Las bacterias fagocitadas también pueden ser destruidas por un arsenal diverso de mecanismos de muerte independiente del oxígeno que utilizan enzimas bacteriolíticas y péptidos antimicrobianos.

Además de las reacciones de estallido respiratorio dependientes de oxígeno, los microorganismos pueden ser destruidos por las enzimas bacteriolíticas y los péptidos catiónicos antimicrobianos que se almacenan en los gránulos del citoplasma de los neutrófilos. Estos **mecanismos de muerte independientes de oxígeno** están dirigidos hacia la membrana de la célula bacteriana, provocando su degradación y permeabilidad. Los neutrófilos contienen cantidades particularmente grandes de proteínas catiónicas antimicrobianas, como defensinas y péptidos antimicrobianos llamados **catelicidinas**. Al igual que las lisozimas y las catepsinas almacenadas en los gránulos específicos, estas proteínas catiónicas antimicrobianas degradan la pared bacteriana. Además, las enzimas hidrolíticas lisosómicas que digieren las proteínas bacterianas y las lactoferrinas que quelan el hierro de las vías bacterianas nutricionales contribuyen a la destrucción de las bacterias invasoras. Estos mecanismos no son tan eficientes como los mecanismos de destrucción dependientes de oxígeno. Los neutrófilos de pacientes con

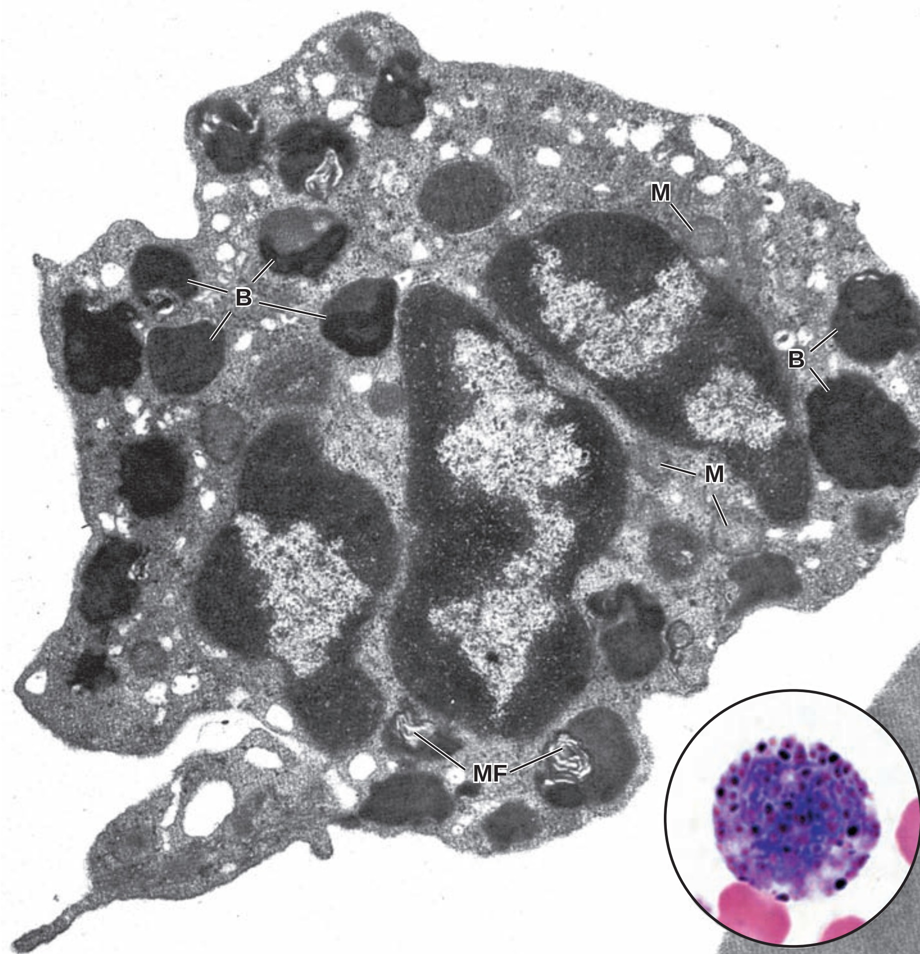


FIGURA 10-13 ▲ Fotomicrografía de un basófilo humano. El núcleo aparece como tres corpúsculos separados porque los segmentos de conexión no están en el plano del corte. La granulaciones basófilas *(B)* son muy grandes y su morfología es irregular. En algunos gránulos se ven figuras de mielina *(MF)*. M, mitocondrias. 26 000 X (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo inferior derecho**. Basófilo de un extendido de sangre visto con el microscopio óptico. 1 800 X

defectos de los mecanismos dependientes de oxígeno, como los que padecen **enfermedad granulomatosa crónica** (cuadro 10-4), en cierto grado todavía son capaces de destruir las bacterias fagocitadas. Sin embargo, debido a la poca eficiencia de estos procesos, los individuos con estos defectos son más susceptibles a sufrir infecciones graves.

Después de la digestión intracelular realizada por el neutrófilo, los restos de material degradado se almacenan en cuerpos residuales o sufren exocitosis. La mayoría de los neutrófilos muere en este proceso; la acumulación de bacterias destruidas y neutrófilos muertos constituye el espeso exudado llamado pus. El color amarillo verdoso del **pus** y de las secreciones mucosas (p. ej., de los pulmones infectados) proviene del pigmento hemo de la enzima MPO almacenada en los gránulos azurófilos de los neutrófilos.

En la inflamación y la curación de las heridas también participan los monocitos, los linfocitos, los eosinófilos, los basófilos y los fibroblastos.

Los **monocitos** también entran en el tejido conjuntivo como respuesta secundaria a la lesión tisular. En el sitio de la lesión, se transforman en **macrófagos** que fagocitan detritos celulares e tisulares, fibrina, bacterias restantes y neutrófilos muertos. La cicatrización normal de las heridas depende de la participación de los macrófagos en la respuesta inflamatoria; se convierten en el principal tipo de células en el sitio de inflamación después de que los neutrófilos se consumen. Al mismo tiempo que los macrófagos se activan en el sitio de la inflamación, los fibroblastos cercanos acrecientan su actividad y las células mesenquimáticas indiferenciadas en la adventicia de los vasos pequeños locales comienzan a dividirse y diferenciarse en fibroblastos y miofibroblastos, que secretarán las fibras y la sustancia fundamental para reparar la lesión. Al igual que los neutrófilos, los monocitos son atraídos hacia el sitio de la inflamación por el mecanismo de quimiotaxis. Los linfocitos, los eosinófilos y los basófilos también desempeñan un papel en la **inflamación**, pero intervienen más en los aspectos inmunológicos del proceso (cap. 14, sistema linfático). Los eosinófilos y linfocitos son más comunes en los sitios de inflamación crónica.

Eosinófilos

Los **eosinófilos** tienen más o menos el mismo tamaño que los neutrófilos y su núcleo es normalmente bilobulado (fig. 10-12; lámina 17, pág. 330). Al igual que en los neutrófilos, la heterocromatina compacta de los eosinófilos está principalmente junto a la envoltura nuclear, mientras que la eurocromatina está ubicada en el centro del núcleo.

Los eosinófilos reciben su nombre a causa de los grandes gránulos refringentes de su citoplasma.

El citoplasma de los eosinófilos contiene dos tipos de gránulos: los específicos que son grandes, alargados y abundantes y los gránulos azurófilos (salvo por ellos, los orgánulos membranosos están poco representados en el eosinófilo).

- **Gránulos azurófilos (gránulos primarios)**. Son lisosomas. Contienen una variedad de las **hidrolasas ácidas lisosómicas** habituales y otras enzimas hidrolíticas que funcionan en la destrucción de parásitos y en la hidrólisis de los complejos antígeno-anticuerpo fagocitados por el eosinófilo.
- **Gránulos específicos (gránulos secundarios)**. Estos gránulos de los eosinófilos contienen un **cuerpo cristaloide** que se ve fácilmente con el MET, rodeado por una matriz menos electrodensa. Estos cuerpos cristaloides son responsables de la birrefringencia de los gránulos en el microscopio óptico. Estos contienen cuatro proteínas principales: una proteína con arginina abundante llamada **proteína básica mayor (MBP)**, que le imparte la acidofilia intensa al gránulo; la **proteína catiónica de eosinófilo (ECP)**; la **peroxidasa de eosinófilo (EPO)** y la **neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN)**. La MBP se localiza en el cuerpo cristaloide; las otras tres proteínas se encuentran en la matriz del gránulo. Las MBP, ECP y EPO ejercen un fuerte efecto citotóxico sobre protozoarios y helmintos parásitos; la EDN causa la disfunción del sistema nervioso en los organismos parásitos; la histaminasa neutraliza la acción de la histamina y la arilsulfatasa neutraliza los leucotrienos secretados por los basófilos y los mastocitos (cap. 6, tejido conjuntivo). Los gránulos específicos también contienen **histaminasa**, **arilsulfatasa**, **colagenasa** y **catepsinas**.

Los eosinófilos se asocian con reacciones alérgicas, infestaciones parasitarias e inflamación crónica.

Los eosinófilos se desarrollan y maduran en la médula ósea. Una vez que se liberan de la médula ósea, circulan en la sangre periférica y después migran al tejido conjuntivo. Los eosinófilos son activados por interacciones con anticuerpos IgG, IgA o IgA secretora. La liberación de **arilsulfatasa** y **histaminasa** por los eosinófilos en los sitios de reacciones alérgicas, modera los efectos deletéreos en potencia de los agentes vasoactivos inflamatorios. El eosinófilo también participa en otras respuestas inmunitarias y fagocita complejos antígeno-anticuerpo. Por lo tanto, la cantidad de eosinófilos en las muestras de sangre de personas con **alergias** o **infestaciones parasitarias** suele ser elevada (**eosinofilia**). Los eosinófilos desempeñan un papel importante en la defensa del hospedador contra los helmintos parásitos. También se encuentran en gran cantidad en la lámina propia de la mucosa intestinal y en otros sitios de inflamación crónica potencial (es decir, los tejidos pulmonares en pacientes con asma).

Basófilos

Los **basófilos** tienen más o menos el mismo tamaño que los neutrófilos y se llaman así debido a que los abundantes gránulos grandes que hay en su citoplasma se tiñen con colorantes básicos (lámina 17, pág. 330).

Los basófilos son los menos abundantes de todos los leucocitos y representan menos del 0,5 % del total.

A menudo, para encontrar un solo basófilo en un frotis de sangre hace falta examinar varios centenares de leucocitos. El núcleo lobulado de los basófilos suele quedar cubierto por los gránulos en los frotis de sangre teñida, pero sus características se pueden ver bien en fotomicrografías electrónicas (fig. 10-13). La heterocromatina es principalmente periférica y la eucromatina está ubicada sobre todo en el centro del núcleo; los

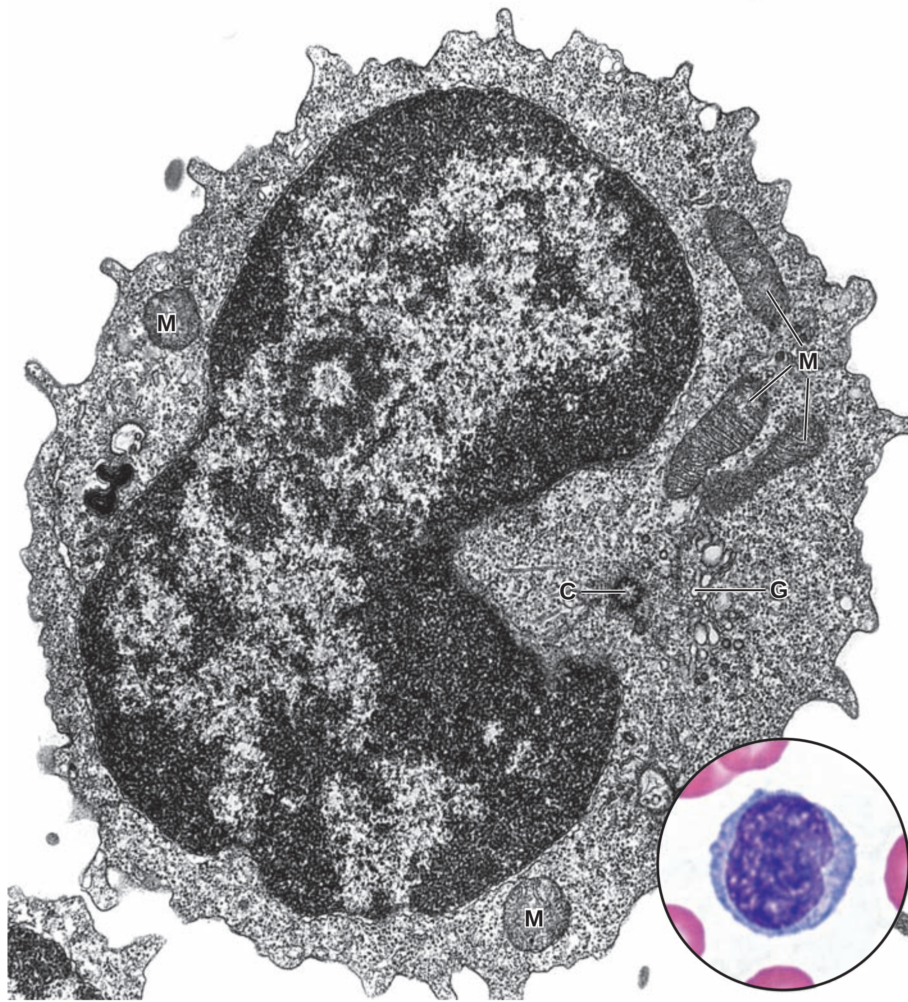


FIGURA 10-14 ▲ Fotomicrografía electrónica de un linfocito mediano El aspecto punteado del citoplasma es consecuencia de los muchos ribosomas libres. También aparecen varias mitocondrias *(M)*. El centro celular o centroesfera de la célula (a la altura de la indentación nuclear) contiene un aparato de Golgi (*G*) pequeño y centríolo (*C*). 26 000 X (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo inferior derecho.** Linfocito mediano de un frotid de sangre visto con el microscopio. 1 800 X

orgánulos citoplasmáticos típicos son escasos. La membrana plasmática del basófilo posee abundantes **receptores de F_c** de alta afinidad para anticuerpos IgE. Además, una proteína específica 39 kDa llamada **CD40L** se expresa en la superficie de los basófilos. La CD40L interactúa con un receptor complementario (CD40) en los linfocitos B, lo que produce un aumento de la síntesis de IgE.

El citoplasma del basófilo contiene dos tipos de gránulos: gránulos específicos, que son mayores que los gránulos específicos de los neutrófilos y gránulos azurófilos inespecíficos.

- **Gránulos azurófilos (gránulos primarios)**. Son los lisosomas de los basófilos y contienen varias hidrolasas ácidas lisosómicas que son similares a las de otros leucocitos.
- **Gránulos específicos (gránulos secundarios)**. Cuando se ven con el MET presentan una textura granulada y figuras de mielina. Estos gránulos contienen una gran variedad de sustancias, a saber, heparina, histamina, heparán sulfato, leucotrienos, IL-4 e IL-13. La **heparina**, un glucosaminoglucano sulfatado, es un anticoagulante. La **histamina** y el **heparán sulfato** son agentes vasoactivos que entre otras acciones causan la dilatación de los vasos sanguíneos pequeños. Los leucotrienos son lípidos que desencadenan la contracción prolongada del músculo liso de las vías respiratorias (pág. 199). La **interleucina-4 (IL-4)** e **interleucina-13 (IL-13)** promueven la síntesis de anticuerpos IgE. La basofilia intensa de estos gránulos específicos se correlaciona con la concentración elevada de sulfatos dentro de las moléculas de los glucosaminoglucanos de la heparina y del heparán sulfato.

La función de los basófilos está muy relacionada con la de los mastocitos.

Los **basófilos** están relacionados, desde el punto de vista de funcional, con los mastocitos del tejido conjuntivo, pero no son idénticos (tabla 6-6, pág. 194). Tanto los mastocitos como los basófilos fijan un anticuerpo secretado por células plasmáticas, la **IgE**, a través de los receptores F_c de alta afinidad expresados en la superficie celular. La exposición y reacción posterior al antígeno específico (alérgeno) para la IgE desencadena la activación de los basófilos y mastocitos y la liberación de agentes vasoactivos de los gránulos de células. Estas sustancias causan las alteraciones vasculares importantes asociadas con reacciones de **hipersensibilidad** y **anafilaxia**. Además, tanto los basófilos como los mastocitos derivan de la misma **célula progenitora de basófilos/mastocitos (BMCP)**. Si una BMCP específica expresa la proteína α de unión a

CCAAT/amplificador (C/EBPα), un factor de transcripción relacionado con los granulocitos, la célula queda predestinada a diferenciarse en una **célula progenitora de basófilos (BaP)**. Los basófilos se desarrollan y se diferencian en la médula ósea y se liberan en la sangre periférica como células maduras. En ausencia del factor de transcripción C/EBPα, una célula BMCP migra hacia el bazo y después de la diferenciación adicional se traslada en la forma de **célula precursora de mastocitos (MPC)** hacia el intestino, donde se convierte en un mastocito maduro.

Linfocitos

Los linfocitos son las principales células funcionales del sistema linfático o inmunitario.

Los **linfocitos** son los agranulocitos más comunes y representan aproximadamente el 30 % del total de los leucocitos sanguíneos. Para comprender la función de los linfocitos, debe tenerse en cuenta que la mayoría de los linfocitos que se encuentran en la sangre o la linfa representan **células inmunocompetentes** recirculantes (es decir, células que han adquirido la capacidad de reconocer y responder a antígenos y están en tránsito desde un tejido linfático a otro). Por lo tanto, los linfocitos son diferentes en varios aspectos de otros leucocitos:

- Los linfocitos no son células terminalmente diferenciadas. Cuando se les estimula, son capaces de sufrir divisiones y diferenciaciones en otros tipos de células efectoras.
- Los linfocitos pueden salir desde la luz de los vasos sanguíneos en los tejidos y, posteriormente, recircular hacia los vasos sanguíneos.
- A pesar de que las células progenitoras linfoides comunes (pág. 318) se originan en la médula ósea, los linfocitos son capaces de desarrollarse fuera de ésta en los tejidos asociados con el sistema inmunitario (v. cap. 14, sistema linfático).

En los tejidos asociados al sistema inmunitario, se pueden identificar tres grupos de linfocitos de acuerdo con su tamaño: linfocitos pequeños, medianos y grandes, con un diámetro que va desde 6 a 30 μm. Los linfocitos grandes son **linfocitos activados,** que poseen receptores de superficie que interaccionan con un antígeno específico o **linfocitos destructores naturales (NK)**. En el torrente sanguíneo, la mayoría de los linfocitos son pequeños y medianos, de 6 a 15 mm de diámetro. En su mayoría, más del 90 %, son linfocitos pequeños.

En los frotis de sangre el tamaño de un linfocito pequeño es semejante al de un eritrocito.

Cuando se observa en el microscopio óptico un frotis de sangre, los linfocitos pequeños tienen una coloración intensa, con una leve escotadura en el núcleo esférico (lámina 17, pág. 330). El citoplasma aparece como un reborde muy fino azul pálido alrededor del núcleo. En general, no se ven orgánulos citoplasmáticos salvo por alguno que otro gránulo azurófilo fino. Con el MET se observa que los componentes primarios del citoplasma son principalmente ribosomas libres y unas pocas mitocondrias. Los demás orgánulos son tan escasos que no suelen aparecer en los cortes finos. A veces se ven los lisosomas pequeños y densos que corresponden a los gránulos azurófilos vistos en el microscopio óptico; un par de centriolos y un pequeño aparato de Golgi se encuentran en el centro de la célula, el área de la escotadura nuclear.

En los linfocitos medianos, el citoplasma es más abundante, el núcleo es más grande y menos heterocromático, y el aparato de Golgi está un poco más desarrollado (fig. 10-14). En estas células también hay una cantidad mayor de mitocondrias y polirribosomas y pequeñas cisternas del retículo endoplasmático rugoso. Los ribosomas son la causa de la leve basofilia que exhiben los linfocitos en los frotis de sangre teñidos.

En el organismo hay tres tipos de linfocitos distintos desde el punto de vista funcional: linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK.

La caracterización de los tipos de linfocitos se fundamenta en su función, no en su tamaño o morfología. **Los linfocitos T (células T)** se llaman así porque sufren diferenciación en el timo. Los **linfocitos B (células B)** se llaman así debido a que fueron identificados en su momento como una población separada en la bolsa de Fabricio de las aves y en los órganos bursaequivalentes (p. ej., médula ósea) de los mamíferos. Las células **destructoras naturales (NK**) se originan de las mismas células precursoras que los linfocitos B y T y se denominan así porque están programadas para destruir ciertos tipos de células transformadas.

- Los **linfocitos T** tienen una vida media prolongada y participan en la inmunidad mediada por células. Se caracterizan por la presencia en su superficie de proteínas de reconocimiento denominadas **receptores del linfocito T (TCR)**, que en la mayoría de las células T comprenden dos cadenas glucoproteicas llamadas cadena α y cadena β de TCR. Expresan en su superficie proteínas marcadoras CD2, CD3, CD5 y CD7; sin embargo, se subclasifican en base a la presencia o ausencia de proteínas CD4 y CD8. Los linfocitos T $CD4^+$ poseen el marcador CD4 y reconocen antígenos unidos a moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II). Los **linfocitos $CD8^+$** poseen el marcador CD8 y reconocen antígenos unidos a moléculas de MHC I.
- Los **linfocitos B** tienen una vida media variable y participan en la producción de anticuerpos circulantes. En la sangre, los linfocitos B maduros expresan **IgM** e **IgD** y moléculas de **MHC II** en su superficie. Sus marcadores específicos son CD9, CD19, CD20 y CD24.
- Los **linfocitos NK** se programan durante su desarrollo para destruir ciertas células infectadas por virus y algunos tipos de células tumorales. También secretan un agente antivírico, el **interferón γ (IFN-γ)**. Las células NK son más grandes que los linfocitos B y T (~15 μm de diámetro) y poseen un núcleo arriñonado. Dado que las células NK contienen varios gránulos citoplasmáticos grandes azurófilos bien visibles por microscopía óptica, también se les llama **linfocitos granulares grandes (LGL)**. Sus marcadores específicos incluyen CD16, CD56 y CD94.

Los linfocitos T no se pueden distinguir de los linfocitos B en frotis de sangre ni en cortes de histológicos; para poder identificarlos hay que utilizar técnicas inmunocitoquímicas para diferentes tipos de marcadores y receptores en la su-

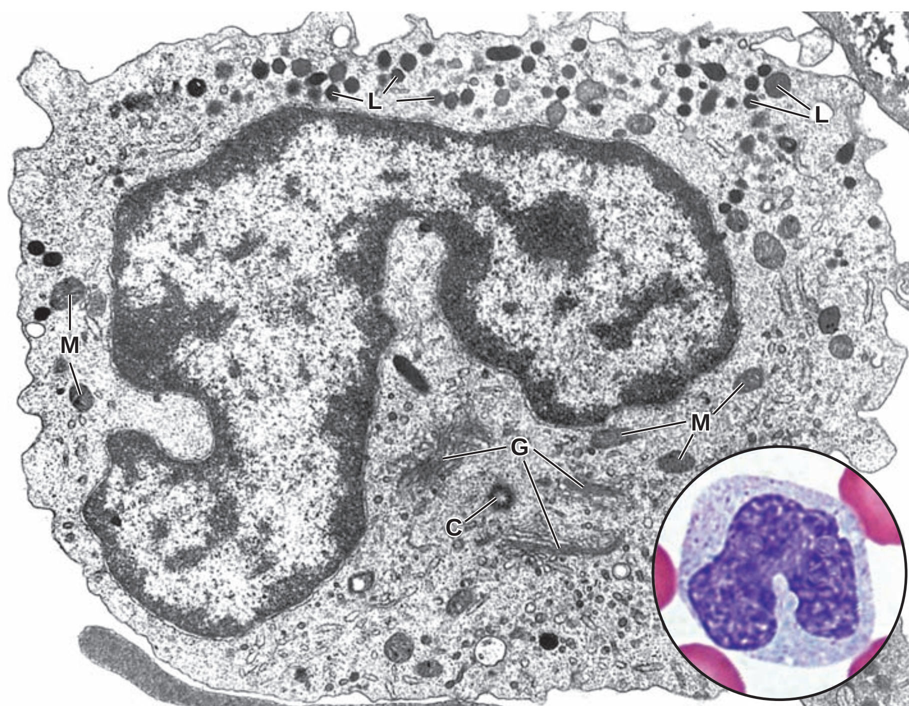


FIGURA 10-15 ▲ Fotomicrografía electrónica de un monocito maduro humano. La escotadura nuclear es muy pronunciada y junto a ella se ven un centríolo *(C)* y varias cisternas del aparato de Golgi *(G)*. Los pequeños gránulos oscuros son gránulos azurófilos, los lisosomas *(L)* de la célula. Las estructuras un poco mayores y menos densas son mitocondrias *(M)*. 22 000 X. (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-Franklin). **Círculo del ángulo inferior derecho.** Monocito de un frotis de sangre visto con el microscopio óptico. 1 800 X.

FIGURA 10-16 ▲ Fotomicrografía óptica y electrónica de un megacariocito. En esta fotomicrografía electrónica se ve parte de un megacariocito de un corte de médula ósea que incluye dos lóbulos nucleares y un poco de citoplasma circundante. El límite de la célula está señalado por la *línea de puntos (arriba, a la derecha)*. En el citoplasma aparecen indicios de plaquetogénesis en la forma de conductos de demarcación plaquetaria de distribución amplia. 13 000 X. **Círculo inferior izquierdo.** Megacariocito completo de un frotis de médula ósea visto con el microscopio óptico. Su núcleo es multilobulado y está replegado sobre si mismo, de modo que su contorno es irregular. Las características "espumosas" del citoplasma periférico del megacariocito son el producto de la segmentación que está ocurriendo para formar las plaquetas. Las células más pequeñas que lo rodean pertenecen a las otras series hematopoyéticas medulares. 1 000 X. **Círculo inferior derecho.** Más aumento de una porción de citoplasma que está casi completamente separada por los conductos de demarcación plaquetaria *(flechas)*. También se ven mitocondrias (*M*), un gránulo δ muy denso y partículas de glucógeno. Con fines de comparación, en la figura 10-17a se muestra una plaqueta circulante madura. 30 000 X.

perficie celular. Los linfocitos NK se pueden identificar en el microscopio óptico por tamaño, configuración nuclear y la presencia de gránulos citoplasmáticos; Sin embargo, se utiliza la tinción inmunocitoquímica para sus marcadores específicos para confirmar la identificación microscópica.

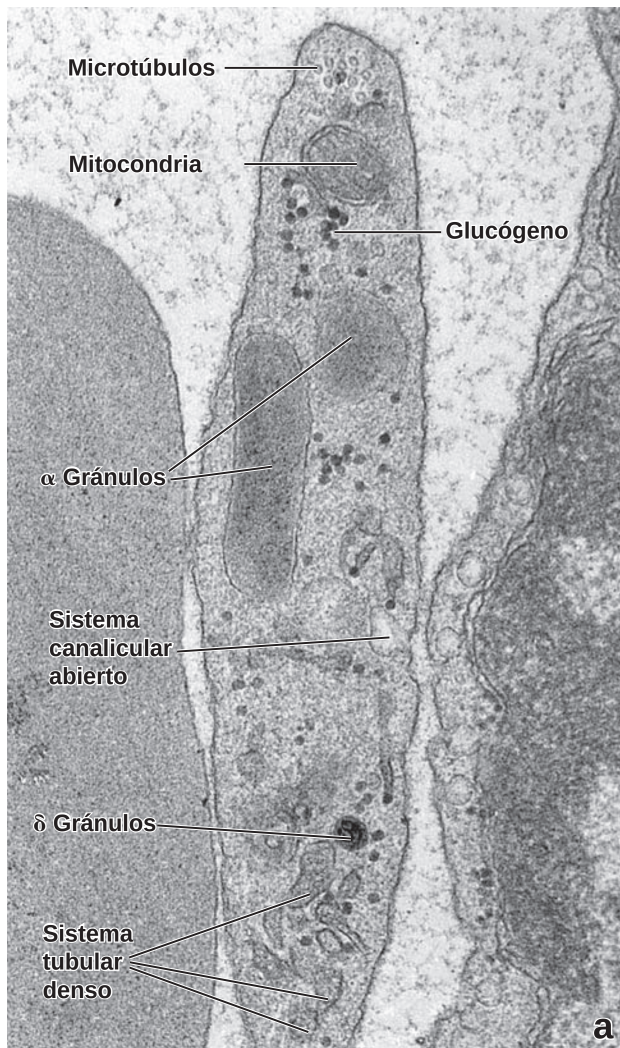
Los linfocitos T y B expresan diferentes moléculas de superficie.

Si bien las células T y B no se pueden distinguir por su morfología, sus proteínas de superficie distintivas (proteínas CD) se pueden utilizar para identificar las células con técnicas de inmunomarcaje. Además, las inmunoglobulinas se expresan en la superficie de los linfocitos B que funcionan como receptores de antígenos. En contraste, los linfocitos T no tienen anticuerpos pero expresan TCR. Estas proteínas de reconocimiento aparecen durante etapas bien definidas en la maduración de las células dentro del timo. En general, las moléculas de superficie median o aumentan funciones específicas de los linfocitos T y son necesarias para el reconocimiento o la unión de las células T a los antígenos presentados en la superficie de las células diana.

En la sangre humana, del 60 % al 80 % de los linfocitos son linfocitos T maduros y del 20 % al 30 % son linfocitos B maduros. Aproximadamente entre el 5 % y el 10 % de las células carece de marcadores superficiales asociados con linfocitos T o B. Estas células son linfocitos NK y las infrecuentes células madre hematopoyéticas circulantes (v. más adelante). Las diferencias de tamaño ya descritas pueden tener importancia funcional; algunos de los linfocitos grandes pueden ser células que han sido estimuladas para dividirse, mientras que otros pueden ser precursores de células de plasmocitos que están sufriendo diferenciación en respuesta a la presencia del antígeno.

Se han identificado varios tipos diferentes de linfocitos T: citotóxicos, cooperadores (helper), supresores y gamma/delta (γδ).

Las actividades de los linfocitos T citotóxicos, cooperadores, supresores y gamma/delta están mediadas por moléculas situadas en su superficie. Mediante el uso de técnicas de inmunomarcaje se han podido identificar los tipos específicos de células T y estudiar su funciones.



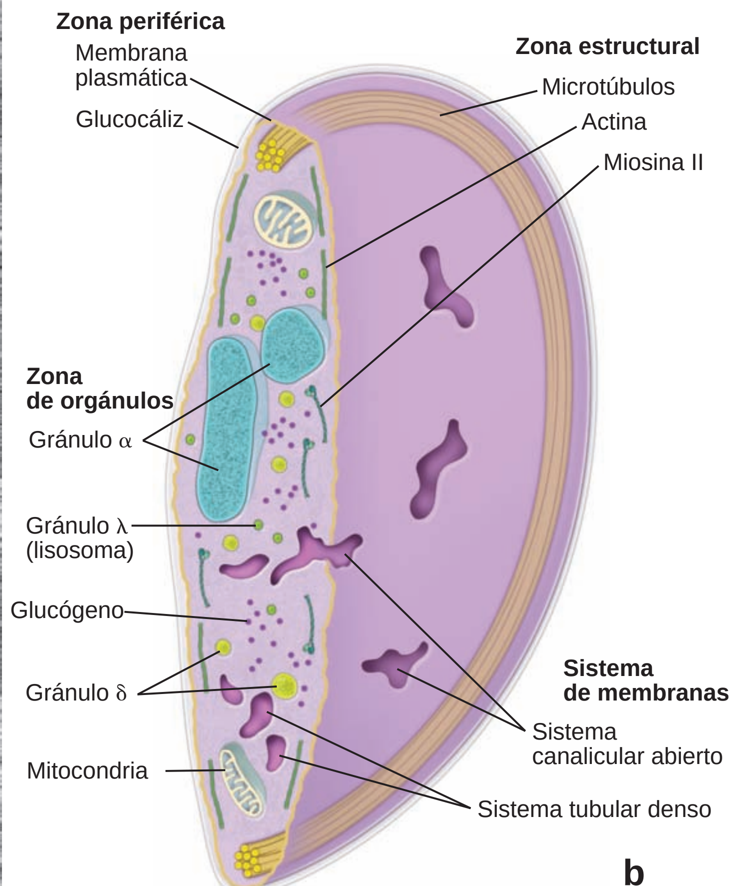


FIGURA 10-17 ▲ Fotomicrografía electrónica y diagrama de una plaqueta. a. Fotomicrografía electrónica de gran aumento que muestra una plaqueta situada entre un eritrocito a la *izquierda* y una célula endotelial a la *derecha*. Entre las estructuras visibles se encuentran una mitocondria, microtúbulos, una única silueta del sistema canalicular abierto que comunica con la superficie, elementos del sistema tubular denso, los gránulos α de densidad moderada, un solo gránulo δ muy denso y partículas de glucógeno. Los microfilamentos no son conspicuos sobre la matriz de fondo de la plaqueta. **b.** Diagrama de una plaqueta que ilustra los componentes de las cuatro zonas estructurales.

- **Linfocitos $CD8^+$ T (CTL)**. Son las células efectoras primarias en la inmunidad mediada por células. Los linfocitos $CD8^+$ son células T sensibilizadas en forma específica que reconocen antígenos a través de los TCR en células hospedadoras infectadas por virus o que han sufrido transformación neoplásica. Los linfocitos $TCD8^+$ citotóxicos (CTL) sólo reconocen los antígenos unidos a moléculas MHC I. Después de que el TCR se une al complejo antígeno-MHC I, las células CTL secretan linfocinas y perforinas que producen conductos iónicos en la membrana de la célula infectada o neoplásica, que conduce a su lisis (v. cap. 14, sistema linfático). Los linfocitos CTL citotóxicos desempeñan un papel significativo en el rechazo de aloinjertos y en la inmunología tumoral.
- **Linfocitos T $CD4^+$ cooperadores (T_h)**. Son decisivos para la inducción de una respuesta inmunitaria frente a un antígeno extraño. El antígeno unido a moléculas de MHC II se presenta por células presentadoras de antígeno, como los macrófagos, a un linfocito T $CD4^+$ cooperador. La unión del TCR al complejo antígeno-MHC II activa al linfocito T $CD4^+$ cooperador. El linfocito T $CD4^+$ cooperador activado a continuación, produce interleucinas (principalmente IL-2), que actúan en forma autocrina para estimular la proliferación y diferenciación de más linfocitos T $CD4^+$ cooperadores. Las células recién diferenciadas sintetizan y secretan linfocinas que afectan tanto la función como la diferenciación de los linfocitos B, células T y NK. Los linfocitos B se diferencian en plasmocitos y sintetizan anticuerpos.
- **Linfocitos T reguladores (supresores)**. Constituyen una población de linfocitos T diversa en cuanto a fenotipo que puede suprimir funcionalmente una respuesta inmunitaria frente a antígenos extraños o propios, mediante la influencia sobre la actividad de otras células del sistema inmunitario. Los **linfocitos T reguladores $CD25^+CD4^+FOXP3^+$** representan un ejemplo clásico de células que pueden inhibir la capacidad de los linfocitos T para iniciar la respuesta inmunitaria. El marcador de FOXP3 indica una expresión de factores de transcripción de la familia *forkhead* que son característicos de muchos linfocitos T. Además, los **linfocitos T supresores $CD8^+CD45RO^+$** asociados al tumor secretan IL-10 y también suprimen la activación de células T. Los linfocitos T supresores pueden actuar también en la supresión de la diferenciación de los linfocitos B y en la regulación de la maduración celular eritroide en la médula ósea.
- **Linfocitos T gamma/delta ($\gamma\delta$)**. Son una población pequeña de linfocitos T que poseen un TCR distintivo en su superficie. Como se comentó antes, la mayoría de los linfocitos T tiene un receptor TCR compuesto por dos cadenas de glucoproteína llamadas cadenas α y β. En contraste, los linfocitos T $\gamma\delta$ poseen receptores TCR formados por una cadena γ y una cadena δ. Estas células se desarrollan en el timo y migran hacia varios tejidos epiteliales (p. ej., piel, mucosa bucal, intestino y vagina). Una vez que colonizan un tejido epitelial, no recirculan entre la sangre y los órganos linfáticos. También son conocidos como **linfocitos intraepiteliales**. Tu ubicación en la piel y en la mucosa de los órganos internos les permite funcionar en la primera línea de defensa contra organismos invasores.

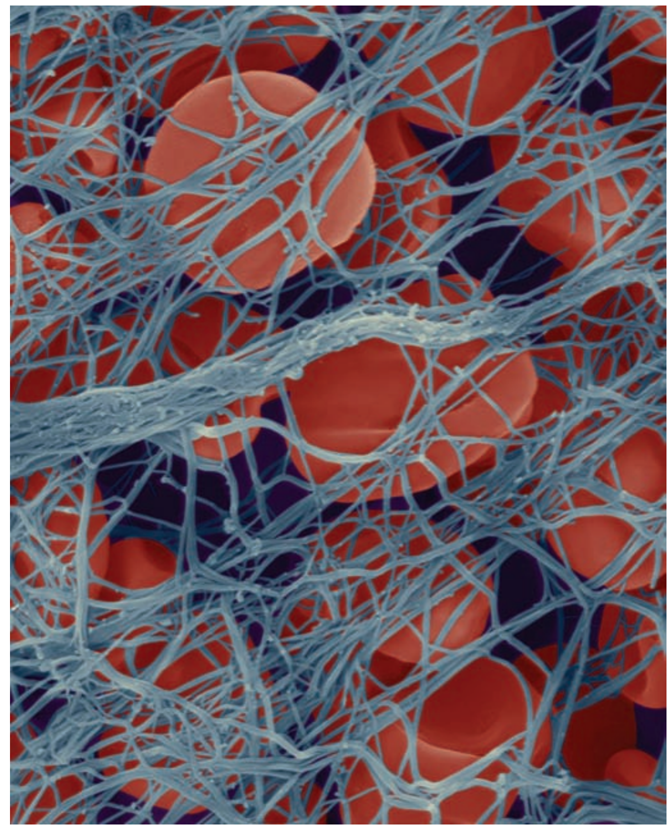


FIGURA 10-18 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de un coágulo sanguíneo. La fotomicrografía electrónica de barrido muestra con gran aumento la etapa inicial de la formación de un coágulo sanguíneo. Los eritrocitos están atrapados en una malla laxa de fibras de fibrina que han establecido múltiples enlaces cruzados para formar un tapón hemostático impermeable que impide la salida de las células y el líquido de la luz del vaso lesionado. 1 600 X (Copyright Dennis Kunkel Microscopy, Inc.).

Monocitos

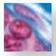
Los monocitos son los precursores de las células del sistema fagocítico mononuclear.

Los **monocitos** son los leucocitos más grandes en el frotis de sangre (diámetro medio, 18 μm). Ellos viajan de la médula ósea a los tejidos del cuerpo, donde se diferencian en los diversos fagocitos del sistema fagocítico mononuclear, como por ejemplo, los macrófagos del tejido conjuntivo, los osteoclastos, los macrófagos alveolares, los macrófagos perisinusoidales hepáticos (células de Kupffer) y los macrófagos de los ganglios linfáticos, el bazo y la médula ósea, entre otros (v. cap. 6, tejido conjuntivo). Los monocitos permanecen en la sangre sólo unos 3 días.

El núcleo del monocito posee típicamente una escotadura más pronunciada que la del linfocito (fig. 10-15 y lámina 18, pág. 332). A la altura de la escotadura está el centro celular donde se encuentran los centríolos y el aparato de Golgi bien desarrollado. Los monocitos también contienen retículo endoplasmático liso, retículo endoplasmático rugoso y mitocondrias pequeñas. Si bien se clasifican como agranulocitos, en su citoplasma hay pequeños gránulos azurófilos densos. Estos gránulos contienen enzimas lisosómicas típicas similares a las encontradas en los gránulos azurófilos de los neutrófilos.

Los monocitos se transforman en macrófagos que actúan como células presentadoras de antígenos en el sistema inmunitario.

Durante la inflamación, el monocito abandona el vaso sanguíneo en el sitio de inflamación, se transforma en macrófago de los tejidos y fagocita bacterias, otras células y detritos tisulares. El monocito-macrófago es una célula **presentadora de antígenos** y desempeña un papel importante en las respuestas inmunitarias. El macrófago degrada parcialmente los antígenos y presenta sus fragmentos en las moléculas MCH II ubicadas en su superficie a los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores para su reconocimiento.



TROMBOCITOS

Los trombocitos son pequeños fragmentos citoplasmáticos limitados por membrana y anucleados que derivan de los megacariocitos.

Los **trombocitos (plaquetas)** derivan de grandes células poliploides (células cuyos núcleos contienen múltiples juegos de cromosomas) en la médula ósea llamados **megacariocitos** (fig. 10-16). En la formación de plaquetas, aparecen múltiples **conductos de demarcación plaquetaria** en las regiones periféricas del megacariocito que separan pequeñas porciones de citoplasma. La membrana que reviste estos conductos se origina por invaginación de la membrana plasmática; por lo tanto, los conductos están en comunicación con el espacio extracelular. El desarrollo y la fusión constante de las membranas de demarcación plaquetaria determinan que los fragmentos citoplasmáticos se separen por completo para formar las plaquetas individuales. Después de la entrada en el sistema vascular de la médula ósea, las plaquetas circulan como estructuras discoidales de alrededor de 2 μm a 3 μm de diámetro. Su vida media es de unos 10 días.

Desde el punto de vista estructural, las plaquetas pueden dividirse en cuatro zonas según su organización y su función.

Desde el punto de vista estructural, las plaquetas pueden dividirse en cuatro zonas según su organización y su función.

- **Zona periférica**. Esta zona consiste en la membrana celular cubierta por una gruesa capa superficial de glucocáliz. El glucocáliz consta de glucoproteínas, glucosaminoglucanos y varios factores de coagulación adsorbidos desde el plasma sanguíneo. Las glucoproteínas integrales de membrana actúan como receptores en la función plaquetaria.
- **Zona estructural**. Está compuesta por microtúbulos, filamentos de actina, miosina y proteínas de enlace de actina que forman una red de sostén para la membrana plasmática cerca de la periferia. Justo por debajo de la red de filamentos de actina, se encuentra la banda marginal, que contiene un haz de 8 a 24 microtúbulos. Estos microtúbulos se disponen en forma circunferencial y son responsables de mantener la forma de disco de la plaqueta.
- **Zona de orgánulos**. Esta zona ocupa el centro de la plaqueta. Contiene mitocondrias, peroxisomas, partículas de glucógeno y al menos tres tipos de gránulos dispersos en el citoplasma. Los más abundantes son los gránulos α (300 nm a 500 nm de diámetro) que contienen principalmente fibrinógeno, factores de coagulación, plasminógeno, inhibidor del activador del plasminógeno y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Los contenidos de estos gránulos desempeñan un papel importante en la fase inicial de la reparación vascular, coagulación sanguínea y la aglomeración plaquetaria. Los **gránulos δ**, más pequeños, más densos y menos abundantes contienen principalmente adenosina difosfato (ADP), adenosina trifosfato (ATP), serotonina e histamina. Facilitan la adhesión plaquetaria y la vasoconstricción en el sitio de la lesión vascular. Los **gránulos λ** son similares a los lisosomas que se encuentran en otras células y contienen varias enzimas hidrolíticas. El contenido de gránulos actúa en la resorción del coágulo durante las etapas avanzadas de la reparación vascular.
- **Zona membranosa.** Esta zona se compone de dos tipos de conductos membranosos. El sistema canalicular abierto (OCS) es el primer tipo de canal de membrana. El OCS es un remanente del desarrollo de los conductos de demarcación plaquetaria y es simplemente una membrana que no participó en la subdivisión del citoplasma de los megacariocitos. En efecto, los canalículos abiertos son invaginaciones de la membrana plasmática en el citoplasma. El **sistema tubular denso (DTS)** es el segundo tipo de canal de membrana. El DTS contiene un material denso en electrones originado en el retículo endoplasmático rugoso del megacariocito, que sirve como sitio de almacenamiento de iones de calcio. Los conductos del DTS no están en comunicación con la superficie de la plaqueta; sin embargo, tanto el OCS como el DTS se fusionan en diversas regiones de la plaqueta para formar complejos de membrana que son importantes en la regulación de la concentración intraplaquetaria del calcio.

Las plaquetas actúan en la vigilancia continua de los vasos sanguíneos, la formación de coágulos de sangre y la reparación del tejido lesionado.

Las plaquetas intervienen en varios aspectos de la **hemostasia** (detención de la hemorragia). Constantemente inspeccionan el revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos en busca de brechas o roturas. Cuando la pared de un vaso sanguíneo se lesiona o se rompe, el tejido conjuntivo expuesto en el sitio del daño promueve la adhesión plaquetaria. La adhesión de las plaquetas desencadena su desgranulación y la liberación de serotonina, ADP y tromboxano A_2.

Las **serotonina** es un vasoconstrictor potente que causa la contracción de las células musculares lisas de los vasos, con lo cual se reduce el flujo sanguíneo local en el sitio de la lesión. La **adenosina difosfato (ADP)**, un nucleótido, y el **tromboxano A_2**, una molécula señal, son responsables de la aglomeración plaquetaria adicional para formar un **tapón hemostático primario**. La masa de plaquetas aglomeradas detiene la extravasación de la sangre.

Al mismo tiempo, las plaquetas activadas liberan el contenido de sus gránulos α y δ, que consiste en factores de coagulación, como el factor **tromboplástico plaquetario (PF_3)**, y serotonina adicional, entre otras sustancias.

El glucocáliz plaquetario provee una superficie de reacción para la conversión del **fibrinógeno soluble** en **fibrina**. La fibrina forma, entonces, una red laxa sobre el tapón ini-

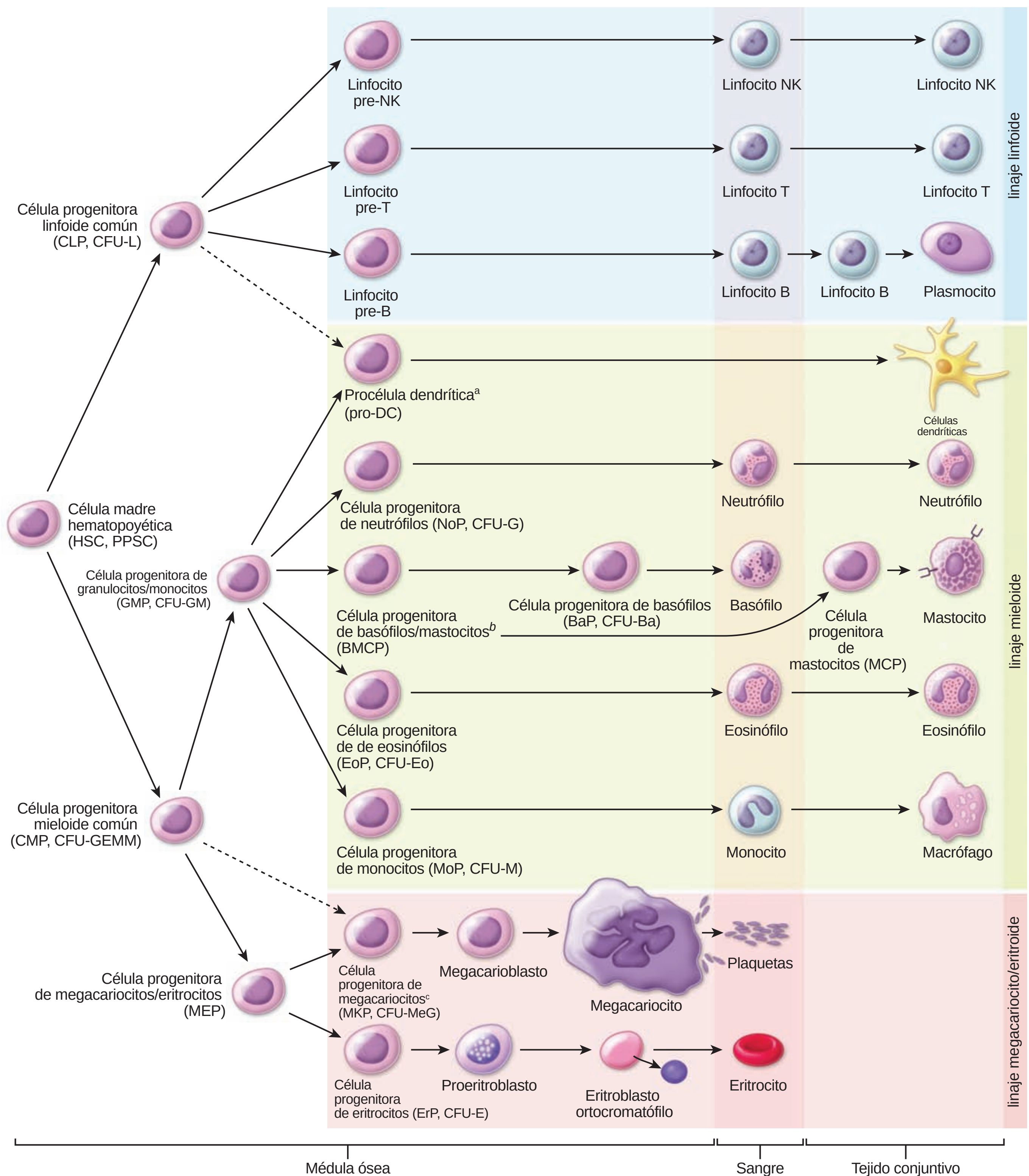


FIGURA 10-19 ▲ Hematopoyesis. Este gráfico tiene su fundamento en los conceptos más recientes con respecto a la hematopoyesis. Muestra el desarrollo de las células de la sangre desde las células madre hematopoyéticas de la médula ósea hasta las células maduras y su distribución en el compartimento del tejido sanguíneo y el compartimento del tejido conjuntivo. En todos los linajes durante la diferenciación ocurre una proliferación extensa. Las citocinas (incluidos los factores de crecimiento hematopoyéticos) pueden actuar (y sin duda lo hacen) en forma individual o conjunta en cualquier etapa del proceso, desde el primer citoblasto hasta la célula sanguínea o conjuntiva madura.

[a] Las células prodendríticas pueden diferenciarse a partir de la célula progenitora linfoide común.
[b] Si está predestinada a entrar en el linaje de mastocitos, la célula progenitora de basófilos/mastocitos migra hacia el bazo en donde se diferencia en una célula progenitora de mastocitos. Después de sufrir diferenciación adicional en el bazo, la célula migra hacia el intestino para convertirse en una célula precursora de mastocitos.
[c] Una célula progenitora de megacariocitos también puede diferenciarse directamente a partir de una célula progenitora mieloide común.

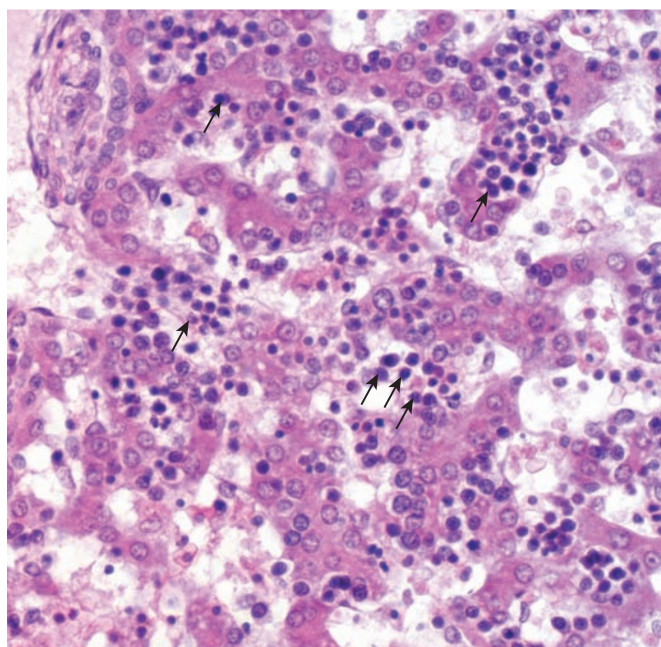


FIGURA 10-20 ▲ Etapa hepática de la hematopoyesiss. Fotomicrografía de un corte hepático fetal teñido con H&E que muestra una hematopoyesis activa. Los pequeños corpúsculos redondeados *(flechas)* en su mayoría son núcleos de células de la serie eritroide (precursores de eritrocitos). Si bien es difícil de discernir, estas células están ubicadas entre los hepatocitos en desarrollo y la pared de los sinusoides vasculares. 350X

cial y se estabiliza aún más por enlaces cruzados covalentes que producen una aglomeración densa de las fibras (fig. 10-18). En la red, quedan atrapadas plaquetas y eritrocitos. El tapón plaquetario inicial se transforma en el coágulo definitivo, llamado **tapón hemostático secundario**, por la acción de factores tisulares adicionales secretados por las células del vaso lesionado.

Después que se ha formado el coágulo definitivo, las plaquetas provocan la retracción del coágulo, probablemente como una función de la actina y la miosina que se encuentran en la zona estructural de la plaqueta. La contracción del coágulo permite el retorno del flujo sanguíneo normal a través del vaso. Finalmente, después que el coágulo ha cumplido su función, es lisado por la plasmina, una enzima fibrinolítica que circula en el plasma en una forma inactiva conocida como **plasminógeno**. Las enzimas hidrolíticas liberadas de los gránulos λ colaboran en este proceso. El activador para la conversión del plasminógeno, el **activador del plasminógeno tisular (TPA)**, deriva principalmente de las células endoteliales. Una forma sintética del TPA se utiliza en la actualidad como un tratamiento de emergencia para minimizar el daño causado por las apoplejías debidas a coágulos.

Una función adicional de las plaquetas es contribuir a la reparación de los tejidos lesionados más allá del vaso mismo. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) liberado desde los gránulos α, estimula las células musculares lisas y los fibroblastos para que se dividan y permitan la reparación de los tejidos.



HEMOGRAMA

El **hemograma (CBC =** *complete blood count*) es un análisis de sangre completo que más comúnmente se solicita al laboratorio. Proporciona cantidades relativas y cálculos obtenidos a partir de las células (eritrocitos y leucocitos) y elementos formados (trombocitos) en la muestra de sangre. Estos cálculos se realizan generalmente por contadores hematológicos automatizados que analizan diferentes componentes de la sangre, utilizando el principio de diseño de la **citometría de flujo**. En la preparación para el análisis, la muestra sanguínea se diluye en un fluido de suspensión. A medida que una corriente delgada de líquido con células suspendidas fluye a través del tubo estrecho en el contador de células, el detector de luz y el sensor de impedancia eléctrica identifican diferentes tipos de células en función de su tamaño y resistencia eléctrica. Los datos obtenidos de los analizadores automáticos de sangre solían ser muy precisos debido a la gran cantidad de células

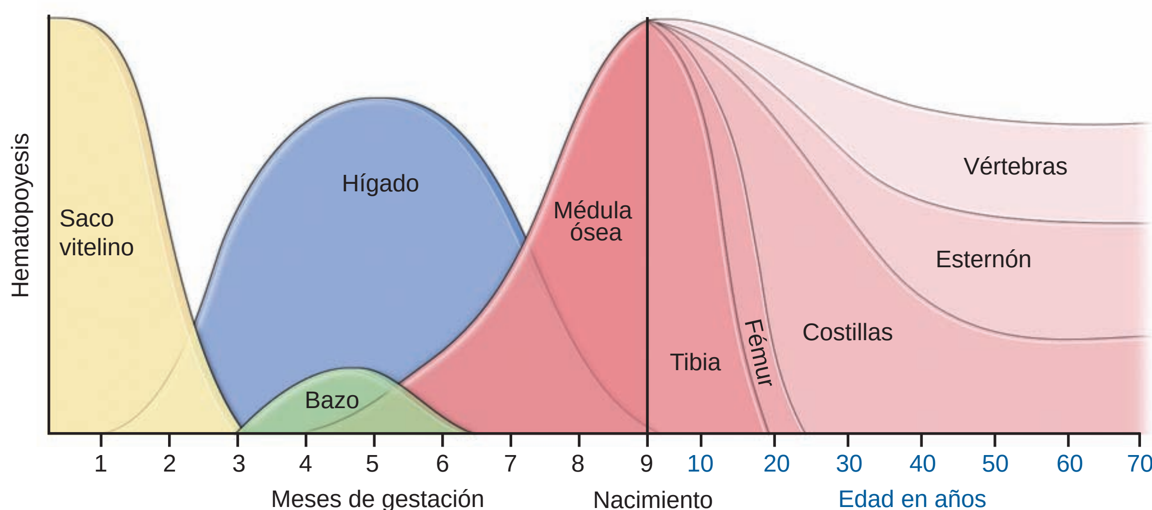


FIGURA 10-21 ▲ Dinámica de la hematopoyesis desde la vida embrionaria hasta la vida adulta. Durante la vida embrionaria y fetal los eritrocitos se forman en varios órganos. En esencia, los órganos principales que intervienen de manera secuencial en la hematopoyesis son tres: el saco vitelino en las etapas iniciales del desarrollo del embrión, el hígado en el segundo trimestre de la gestación y la médula ósea durante el tercer trimestre. El bazo participa en grado muy limitado durante el segundo trimestre del embarazo. Para el momento del nacimiento, la mayor parte de la hematopoyesis ocurre en la médula ósea roja. En niños y adultos jóvenes, se produce la hematopoyesis en la médula ósea roja de todos los huesos, incluso los huesos largos como el fémur y la tibia. En los adultos, la hematopoyesis se mantiene principalmente en huesos planos (p. ej., huesos de la pelvis, sacro, costillas, esternón, cráneo y vértebras).

contadas (~10 000) en cada categoría. En la actualidad, los sistemas de análisis de células sanguíneas asistidos por computadores, utilizan cámaras y tecnologías de procesamiento de imágenes para contar y analizar las células automáticamente. No obstante, en algunos casos, sigue siendo necesario el recuento manual de células con un microscopio óptico. Un hemograma típico incluye lo siguiente:

- **Conteo de leucocitos (glóbulos blancos [WBC])**. Un conteo elevado de leucocitos (leucocitosis) puede indicar una respuesta de reacción inflamatoria (es decir, infecciones, quemaduras, fracturas, otras lesiones corporales). Este conteo también puede ser elevado después del ejercicio vigoroso a causa del estrés, o durante el embarazo y el trabajo de parto. La hiperleucocitosis (conteo de leucocitos >100 X 10^9 células/l) es comúnmente una indicación de leucemia (tipo de cáncer sanguíneo). Un conteo disminuido de leucocitos (leucopenia) se asocia generalmente con la radiación y la quimioterapia, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades de la médula ósea (anemia aplásica), uso de fármacos específicos (antipsicóticos, antiepilépticos, inmunosupresores), y SIDA.
- **Tipos de leucocitos (diferencial de WBC)**. Los tipos principales de leucocitos identificados son los neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfocitos y monocitos. También se informa el conteo de neutrófilos inmaduros (neutrófilos en banda). Cada tipo de estas células desempeña un papel diferente en la protección del cuerpo, y los porcentajes de su distribución en la muestra de sangre dan información importante sobre el estado del sistema inmunitario. Debe consultarse las secciones correspondientes de este capítulo para obtener descripciones y funciones de estas células.
- **Conteo de eritrocitos (glóbulos rojos [RBC])**. El conteo elevado de eritrocitos (policitemia) puede estar relacionado con factores intrínsecos que afectan la producción de los mismos en la médula ósea (policitemia primaria) o como respuesta a los estímulos (p. ej., hormonas) producidos por otros órganos que promueven la eritropoyesis en el organismo. Ejemplos de la policitemia primaria pueden incluir enfermedades genéticas como la policitemia vera o la policitemia primaria familiar y congénita (PFCP). La policitemia secundaria por lo general se debe a una mayor producción de eritropoyetina en respuesta a la hipoxia crónica, ó por la altura o la presencia de un tumor secretor de eritropoyetina. La disminución del conteo de eritrocitos (anemia) es causada por la pérdida de sangre (hemorragia externa o interna), insuficiencias de hierro o vitamina B_{12}, mala nutrición, embarazo, enfermedades crónicas y trastornos genéticos (p. ej., la anemia de células falciformes).
- **Hematocrito** (**HCT**; también llamado **volumen de célula compacta [PCV]**). El HCT mide el porcentaje de volumen de eritrocitos en la muestra de sangre.
- **Hemoglobina (Hb)**. La concentración de hemoglobina en la sangre es un reflejo de la capacidad de un eritrocito para transportar oxígeno. Los valores normales de Hb son de 14 g/dl a 18 g/dl (140 g/l a 180 g/l) en los hombres y de 12 g/dl a 15 g/dl (120 g/l a 150 g/l) en las mujeres. Los valores de hematocritos y hemoglobina son las dos pruebas principales que demuestran la presencia o ausencia de la anemia o la policitemia.
- **Índices de eritrocitos**. Normalmente cuatro índices de eritrocitos están incluidos en el hemograma: **volumen corpuscular medio (MCV)**, que se refiere al tamaño de los glóbulos rojos de la sangre; **hemoglobina corpuscular media (MCH)**, que muestra la cantidad de hemoglobina en un eritrocito promedio; **concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC)**, que ofrece el porcentaje de la concentración de hemoglobina en un eritrocito promedio y la **amplitud de la distribución de los eritrocitos (RDW)**, que muestra si los eritrocitos son todos iguales o si son diferentes en tamaño o forma. Estos índices se calculan automáticamente a partir de otras mediciones y son útiles en el diagnóstico diferencial.
- **Conteo de trombocitos (plaquetas)**. Los trombocitos son importantes en la coagulación de la sangre, y su elevación (trombocitemia) puede estar relacionada con los trastornos proliferativos de la médula ósea, inflamación, función disminuida del bazo, o como resultado de la esplenectomía. Un conteo bajo de trombocitos (trombocitopenia) puede estar relacionado con la producción disminuida de plaquetas en la médula ósea (es decir, síndromes hereditarios, leucemia, infecciones, deficiencia de vitamina B_{12}) o aumento de la destrucción de los trombocitos en los tejidos periféricos (es decir, enfermedades autoinmunitarias, trastornos genéticos, coagulación diseminada intravascular). La destrucción de trombocitos también puede ser inducida por el consumo de fármacos. Además, se puede calcular el **volumen medio de plaquetas (MPV)** para proporcionar el tamaño medio de las plaquetas en el volumen de sangre examinada.



FORMACIÓN DE LAS CÉLULAS DE LA SANGRE (HEMATOPOYESIS)

La hematopoyesis (o hemopoyesis) comprende tanto la eritropoyesis como la leucopoyesis (desarrollo de los glóbulos rojos y blancos, respectivamente), así como la trombopoyesis (formación de plaquetas; fig. 10-19). Las células sanguíneas tienen una vida media limitada; se producen y se destruyen de manera continua. La hematopoyesis se encarga de mantener un nivel constante de los diferentes tipos de células que hay en la sangre periférica. Tanto el eritrocito (vida media de 120 días) como las plaquetas (vida media de 10 días) de los seres humanos permanecen toda su vida en la sangre circulante. Los leucocitos, sin embargo, migran fuera de la circulación poco después de haberla alcanzado en la médula ósea y pasan la mayor parte de su vida de longitud variable (y realizan todas sus funciones) en los tejidos.

En el adulto, los eritrocitos, granulocitos, monocitos y plaquetas se forman en la **médula ósea roja**; los linfocitos también se forman en la médula ósea roja y en los tejidos linfáticos. Para estudiar las etapas de la hematopoyesis, se prepara un frotis de médula ósea (v. pág. 326) y se tiñe de manera similar a la de un frotis de sangre.

La hematopoyesis se inicia en las primeras semanas del desarrollo embrionario.

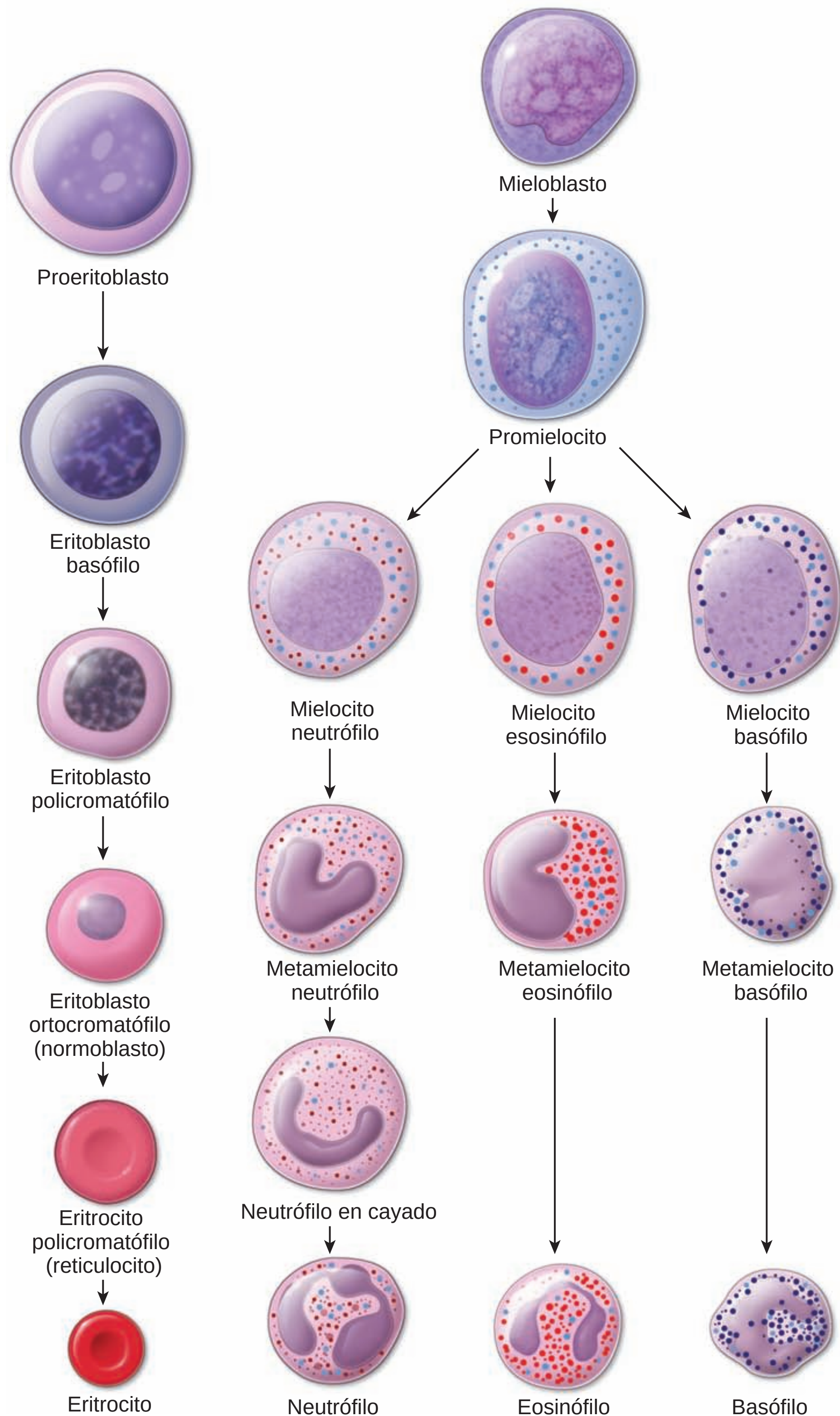


FIGURA 10-22 ▲ Etapas de la diferenciación eritrocítica y leucocítica granular. Aquí se ilustran las células de la médula ósea humana como aparecerían en un frotis típico.

Durante la vida fetal, tanto los eritrocitos como los leucocitos se forman en varios órganos antes de la diferenciación de la médula ósea. La primera etapa o **fase del saco vitelino** de la hematopoyesis se inicia en la tercera semana de gestación y se caracteriza por la formación de "islotes sanguíneos" en la pared del saco vitelino del embrión. En la segunda etapa, o **fase hepática**, que ocurre en el inicio del desarrollo fetal, los centros hematopoyéticos aparecen en el hígado (fig. 10-20). La hematopoyesis en estos sitios está, en gran parte, limitada a las células eritroides, aunque en el hígado se produce algo de leucopoyesis. El hígado es el órgano hematopoyético fetal principal durante el segundo trimestre. La tercera etapa o **fase medular ósea** de la hematopoyesis fetal y la leucopoyesis, ocurre en la médula ósea (y otros tejidos linfáticos) y

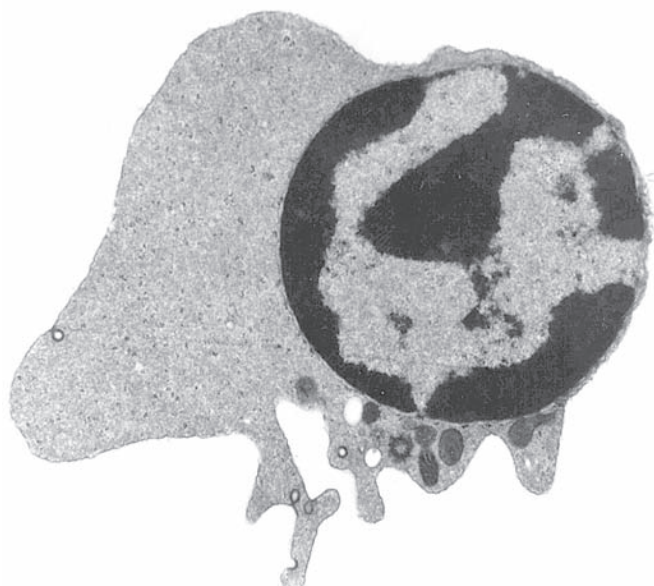


FIGURA 10-23 ▲ Fotomicrografía electrónica de un eritoblasto ortocromatófilo (normoblasto). Aquí aparece la célula poco antes de que se produzca la expulsión nuclear. El citoplasma contiene un grupo de mitocondrias justo debajo del núcleo y algunas vesículas pequeñas. La densidad citoplasmática relativa es producto del contenido de hemoglobina. Las finas partículas densas diseminadas por todo el citoplasma son ribosomas. 10 000 X (Gentileza de la Dra. Dorothea Zucker-frankiln).

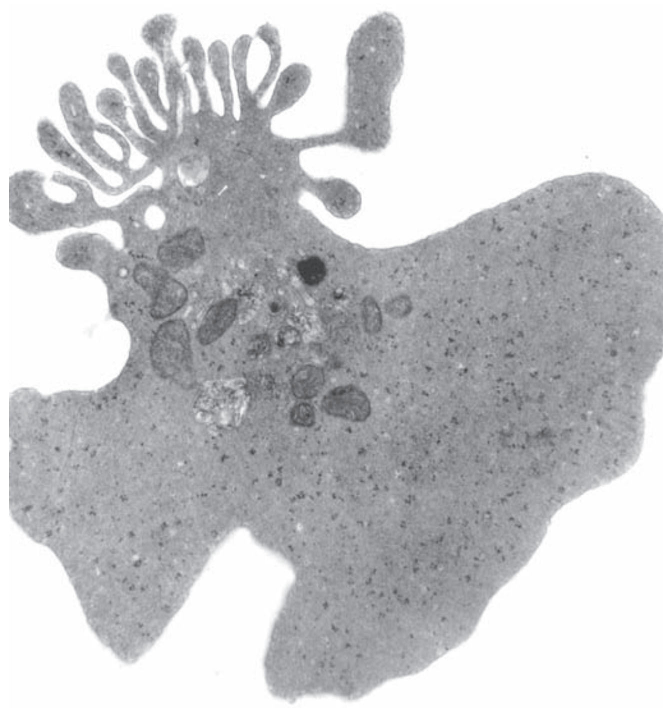


FIGURA 10-24 ▲ Fotomicrografía electrónica de un eritrocito policromatófilo (reticulocito). Ya no hay núcleo y el citoplasma exhibe las características evaginaciones franjeadas que aparecen justo después de la expulsión nuclear. Todavía se ven mitocondrias, endosomas tempranos y tardíos y ribosomas. 16 500 X (Gentileza de la Dra. Zucker-Franklin).

comienza durante el segundo trimestre de embarazo. Después del nacimiento, la hematopoyesis sólo ocurre en la médula ósea roja y en algunos tejidos linfáticos, al igual que en el adulto (fig. 10-21). Los precursores tanto de las células sanguíneas como de las células germinales tienen su origen en el saco vitelino.

Teoría monofilética de la hematopoyesis

Según la teoría monofilética de la hematopoyesis, las células de la sangre derivan de una célula madre hematopoyética en común.

Bastantes indicios circunstanciales han sustentado durante muchos años la **teoría monofilética** de la hematopoyesis, según la cual todas las células sanguíneas derivan de una célula madre en común. Los indicios decisivos para convalidar la teoría monofilética provienen del aislamiento y la demostración de la célula madre hematopoyética (**HSC** = *hemopoietic stem cell*). La célula madre hematopoyética, también conocida como citoblasto pluripotencial (PPSC), es capaz no sólo de diferenciarse en todos los linajes de las células de la sangre sino también de autorrenovarse (es decir que el fondo común de células madre hematopoyéticas se autosustenta). Estudios recientes indican que las HSC también tienen el potencial de diferenciarse en múltiples linajes de células no sanguíneas y contribuir a la regeneración celular de diversos tejidos y muchos órganos. Durante el desarrollo embrionario, las HSC están presentes en la circulación y sufren diferenciación específica de tejido en diferentes órganos. Las HSC humanas se han aislado a partir de sangre del cordón umbilical, hígado fetal y médula ósea fetal y del adulto. En el adulto, las HSC tienen el potencial de reparar tejidos en patologías (p. ej., lesión isquémica, insuficiencia de órganos). Las HSC humanas expresan proteínas marcadoras moleculares específicas, como CD34 y CD90 y al mismo tiempo no expresan marcadores específicos de linaje (Lin−), que se encuentran en los linfocitos, granulocitos, monocitos, megacariocitos y células eritroides. En la actualidad se cree que las HSC humanas pueden identificarse por los marcadores de la superficie celular **Lin^-, $CD34^+$, $CD90^+$ y $CD38^-$**. Las HSC no pueden identificarse en los preparados de rutina; sin embargo, se pueden identificar y aislar con el uso de métodos inmunocitoquímicos.

Una célula madre hematopoyética (HSC) en la médula ósea da origen a múltiples colonias de células madres progenitoras.

En la médula ósea, las descendientes de las HSC se diferencian en dos colonias principales de células progenitoras multipotenciales: las células progenitoras mieloides comunes (CMP) y las células progenitoras linfoides comunes (CLP).

Al final, las **células progenitoras mieloides comunes (CMP)**, que antes se llamaban *unidades formadoras de colonias de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos* (CFU-GEMM), se diferencian en **progenitores específicos restringidos en cuanto a linaje** (tabla 10-3), los cuales comprenden las células siguientes:

- **Células progenitoras de megacariocitos/eritrocitos (MEP)**: estos citoblastos bipotenciales dan origen a **células progenitoras monopotenciales predestinadas a convertirse en megacariocitos (MKP o CFU-Meg)** y a otras

células progenitoras monopotenciales predestinadas a convertirse en eritrocitos (**ErP** o **CFU-E**) que producen el linaje eritrocítico.
- **Células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP o CFUGM)**. El desarrollo de las células GMP (CFU-GM) requiere una expresión alta del **factor de transcripción PU.1**. Estas células dan origen a los **progenitores de neutrófilos (NOP o CFU-G)**, que se diferencian en el linaje de los neutrófilos; **progenitores de eosinófilos (EOP o FU-EO)**, células que dan origen a los eosinófilos; **progenitores basófilos/mastocitos (BMCP)** que dan origen o bien a los **progenitores de basófilos (BAP o CFU-Ba)** en la médula ósea o a MCP en la mucosa gastrointestinal y por último, los **progenitores de monocitos (MOP o CFU-M)** que originan el linaje monocítico. Además de los progenitores de linaje específico, las células GMP pueden dar lugar a **células dendríticas (DC),** que son células presentadores profesionales de antígeno. Las células dendríticas se comentan en el cap. 14, sistema linfático.

Las **células progenitoras linfoides comunes (CLP)** son capaces de diferenciarse en linfocitos T, linfocitos B y linfocitos destructores naturales (NK). Estas células CLP multipotenciales antes se llamaban *unidades formadoras de colonias linfoides* (CFU-L). Se cree que las células NK son el prototipo de los linfocitos T; ambos poseen una capacidad similar para destruir otras células. Los linfocitos se comentan en el cap. 14, sistema linfático. Las células dendríticas también pueden derivar de células CLP.

Tal vez la forma más fácil de comenzar el estudio histológico de la hematopoyesis sea refiriéndose a las figuras 10-19 y 10-22. Esta última, muestra las etapas de la hematopoyesis en la que los tipos de células característicos se pueden identificar con el microscopio óptico en un corte histológico o un frotis de médula ósea. La hematopoyesis se inicia de una manera aparentemente aleatoria cuando las HSC individuales comienzan a diferenciarse en una de las células progenitoras restringidas en cuanto a linaje. Las células progenitoras tienen receptores superficiales para citocinas específicas y factores de crecimiento, incluidos factores estimulantes de colonias (CSF) que influyen en su proliferación y maduración hacia un linaje específico.

Formación de eritrocitos (eritropoyesis)

Los eritrocitos se desarrollan a partir de células CMP que, bajo la influencia de la eritropoyetina, IL-3, IL-4 se diferencian en células MEP. Para la diferenciación terminal de células MEP en el linaje eritroide definitivo, se necesita la expresión del **factor de transcripción GATA-1**. Bajo la acción GATA-1, las células del MEP se transforman en **progenitores sensible a la eritropoyetina predestinados a convertirse en eritrocitos (ERP o CFU-E)** que dan origen al **proeritroblasto**.

La primera célula precursora de la eritropoyesis reconocible morfológicamente se llama proeritroblasto.

El **proeritroblasto** es una célula relativamente grande que mide de 12 μm a 20 μm de diámetro. Contiene un gran núcleo esférico con uno o dos nucléolos visibles. El citoplasma exhibe una basofilia leve a causa de la presencia de ribosomas libres. Si bien es reconocible, el proeritroblasto no se identifica con facilidad en los frotis de médula ósea de rutina.

El eritoblasto basófilo es más pequeño que el proeritoblasto, del cual se origina por división mitótica

El núcleo del **eritroblasto** basófilo es más pequeño (10 μm a 16 μm de diámetro) y cada vez más heterocromático con las mitosis sucesivas. El citoplasma muestra una basofilia intensa, debido a la gran cantidad de ribosomas libres (polirribosomas) que sintetizan hemoglobina. La acumulación de hemoglobina en la célula cambia gradualmente la reacción de tinción del citoplasma de modo que comienza a teñirse con la eosina. En la etapa en que el citoplasma muestra acidofilia, debido a la tinción de la hemoglobina, y basofilia, debido a la tinción de los ribosomas, la célula se denomina **eritroblasto policromatófilo.**

El eritoblasto policromatófilo tiene un citoplasma que muestra tanto acidofilia como basofilia.

Las reacciones de tinción del **eritroblasto policromatófilo** se pueden mezclar para darle una coloración general gris o lila al citoplasma o pueden mantenerse separadas con regiones rosadas (acidófila) y regiones púrpuras (basófilas). El núcleo de la célula es más pequeño que el del eritroblasto basófilo y los grumos gruesos de heterocromatina forman un patrón cuadriculado que ayuda a identificar este tipo de células.

El eritoblasto ortocromatófilo se reconoce por su citoplasma bien acidófilo y su núcleo muy condensado.

La próxima etapa de la eritropoyesis es la del **eritroblasto ortocromatófilo (normoblasto)**. Esta célula tiene un pequeño núcleo compacto e hipercromático. El citoplasma es eosinófilo debido a la gran cantidad de hemoglobina (fig. 10-23). Sólo es apenas más grande que un eritrocito maduro. En esta etapa, el eritroblasto ortocromático ya no es capaz de dividirse.

El eritrocito policromatófilo ha expulsado su núcleo.

El eritroblasto ortocromático pierde su núcleo al expulsarlo de la célula; está entonces listo para pasar a los sinusoides sanguíneos de la médula ósea roja. Algunos polirribosomas que todavía pueden sintetizar hemoglobina, se mantienen en la célula. Estos polirribosomas imparten una ligera basofilia a las células, de otro modo eosinófilas; por esta razón, estas nuevas células se denominan **eritrocitos policromatófilos** (fig. 10-24). Los polirribosomas de los nuevos eritrocitos también se pueden demostrar con tinciones especiales, que hacen que los polirribosomas se agrupen y formen una red reticular. En consecuencia, los eritrocitos policromatófilos también (y más comúnmente) son llamados **reticulocitos**. En la sangre normal, los reticulocitos constituyen aproximadamente el 1 % al 2 % del conteo total de hematíes. Sin embargo, si aumenta la cantidad de eritrocitos que entran en el torrente sanguíneo (como sucede cuando el organismo trata de compensar una hemorragia por estimulación de la hematopoyesis), también aumenta la cantidad de reticulocitos.

Cinética de la eritropoyesis

Las mitosis ocurren en los proeritoblastos, los eritoblastos basófilos y los eritoblastos policromatófilos.

En cada una de estas etapas de desarrollo, el eritroblasto se divide en varias ocasiones. Se tarda aproximadamente una semana para que la progenie de un eritroblasto basófilo re-

TABLA 10-3 Reseña de las características durante la maduración del citoblasto mieloide común

Citoblasto mieloide común (CMP)
- **MEP** → ErP, MKP
- **GMP** → NoP, MoP, EoP, BMCP → BaP

ErP (1 sem)

Proeritoblasto
- 12 μm-15 μm de diámetro
- Basófilo pálido
- Núcleo redondeado grande con 1 0 2 nucléolos

Eritroblasto basófilo
- Más pequeño
- Citoplasma muy basófilo
- Núcleo más pequeño y más heterocromático

Eritroblasto policromatófilot
- Última célula que sufre mitosis
- Aumenta la producción de hemoglobina
- Citoplasma adquiere color gris o lila pálido
- Más pequeño que el eritroblasto basófilo

Eritroblasto ortocromatófilo (normoblasto)
- Núcleo pequeño e hipercromático
- Se torna acidófilo pero retiene leve basofilia

Eritrocito policromatófilo (reticulocito)
- Ha expulsado el núcleo
- Citoplasma acidófilo con trazas del gris anterior

Eritrocito
- Acidófilo
- Disco bicóncavo
- 7 μm - 8 μm de diámetro
- Vida media: en la sangre 1-120 días

MKP (5 días)

Megacarioblasto
- Última célula que sufre mitosis
- Citoplasma basófilo pálido
- 15 μm - 25 μm de diámetro
- Núcleo redondeado con invaginaciones y múltiples nucléolos; puede ser binucleado

Promegacariocito
- 45 μm de diámetro
- Citoplasma más abundante
- Núcleo agrandado

Megacariocito
- 50 μm-70 μm de diámetro
- Aumenta de tamaño por endomitosis
- Polipoide (8 n-64 n)
- Vida media: en la médula, desconocida

Plaquetas se producen constantemente en la médula)
Vida media: 7-10 días

NoP (1 sem)

Mieloblasto
- 14 μm-20 μm de diámetro
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18 μm-24 μm)
- Cromatina se condensa

Mielocito neutrófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo elíptico
- Aparecen los gránulos específicos y ↑ su cantidad
- ↑ M-1 sem

Metamielocito neutrófilo
- Núcleo cada vez más indentado y heterocromático

Célula en cayado
- Núcleo alargado que adquiere forma de U

Neutrófilo
- Núcleo: 3-5 segmentos o lóbulos
- Células maduras se almacenan en la médula antes de su liberación
- Vida media: en la sangre, 8 h-12 h en el TC, 1-2 días

MoP (55 hs)

Monoblasto
- Difícil de indentificar

Promonocito
- Última célula que sufre mitosis
- 10 μm-15 μm de diámetro
- Núcleo grande con leve indentación
- 1 o 2 nucléolos
- Citoplasma basófilo
- Sin gránulos maduros

Monocito
- Núcleo grande arriñonado
- 2-3 nucléolos
- Gránulos azurófilos que corresponden a lisosomas
- Citoplasma basófilo pálido
- Vida media: en la sangre, 16 h

Macrófago
- Puede dividirse en el TC
- A veces se ven gránulos; son lisosomas
- Vida media: en el TC, desconocida

EoP (1 sem)

Mieloblasto
- 14 μm -20 μm
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos sólo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18 μm-24 μm)
- Cromatina se condensa

Mielocito eosinófilo
- Última célula que sufre mitosis
- Núcleo indentado
- Aparecen gránulos específicos refringentes y ↑ si cantidad
↑ M-1 sem

Metamielocito eosinófilo

Eosinófilo
- Núcleo bilobulado
- Células maduras se almacenan en la médula antes de su liberación
- Vida media: en la sangre, 8 h-12 h
- en el TC, desconocida

BMCP → BaP (1 sem)

Mieloblasto
- 14 μm-20 μm
- Núcleo esferoidal eucromático grande; 3-5 nucléolos
- Sin gránulos
- Citoplasma basófilo

Promielocito
- Gránulos azurófilos producidos solo en esta etapa
- Núcleo indentado
- Nucléolos
- Tamaño mayor que el del mieloblasto (18 μm-24 μm)
- Cromatina se condensa

Mielocito basófilo
- Última célula que sufre mitosis
Núcleo elíptico
Aparecen gránulos específicos y ↑ su cantidad
↑ M-1 sem

Metamielocito basófilo

Basófilo
- Núcleo oculto por los gránulos
- Células maduras se almacenan en la médula antes de su liberación
- Vida media: en la sangre, 8 h
- en el TC, desconocida

Esta tabla reseña la maduración de las células sanguíneas con las características histológicas en las diversas etapas, el tiempo de maduración y la vida media después de abandonar la médula ósea. Los tiempos indicados en las líneas verticales son el tiempo aproximado entre las etapas reconocibles. M-1 sem indica aumento de la cantidad por mitosis durante 1 semana antes de que comience la diferenciación; MEP, célula progenitora de megacariocitos/eritrocitos; MKP, célula progenitora de megacariocitos; BMCP, célula progenitora de basófilos/mastocitos; ErP, célula progenitora de eritrocitos; NoP, célula progenitora de neutrófilos; MoP, célula progenitora de monocitos; BaP, célula progenitora de basófilos; EoP, célula progenitora de eosinófilos; GMP, célula progenitora de granulocitos/monocitos; TC, tejido conjuntivo

ción formado llegue a la circulación. Casi todos los eritrocitos se liberan en la circulación ni bien se han formado; la médula ósea no es un sitio de almacenamiento de eritrocitos. La formación y la liberación de eritrocitos son reguladas por la **eritropoyetina**, una hormona glucoproteica de 34 kDa sintetizada y secretada por el riñón en respuesta a la disminución de la concentración de oxígeno en sangre. La eritropoyetina actúa sobre los receptores específicos expresados en la superficie de los ErP.

En los seres humanos, los eritrocitos tienen una vida media de alrededor de 120 días.

Cuando los eritrocitos alcanzan los **4 meses de edad (~120 días)**, se vuelven viejos. El sistema de macrófagos del bazo, médula ósea e hígado fagocita y degrada los eritrocitos viejos. El grupo hemo y las globinas se disocian, y estas últimas se hidrolizan a aminoácidos, que entran en el fondo común metabólico para su reutilización. El hierro del hemo se libera, entra en el fondo común de depósito de hierro en el bazo en forma de **hemosiderina** o **ferritina**, y se almacena para su reutilización en la síntesis de hemoglobina. El resto del grupo hemo de la molécula de hemoglobina se degrada parcialmente a **bilirrubina**, unida a la albúmina, se libera en la circulación y se transporta hacia el hígado, donde se conjuga y se excreta a través de la vesícula biliar como el **glucurónido de bilirrubina** de la bilis.

Formación de trombocitos (trombopoyesis)

Cada día, la médula ósea de un adulto sano produce cerca de 1 X 10^{11} plaquetas, una cantidad que puede aumentar 10 veces en los momentos de mayor demanda. La trombocitopoyesis a partir de los progenitores de la médula ósea es un proceso complejo de división y diferenciación celular que

TABLA 10-4 Citocinas hematopoyéticas, sus fuentes y sus células diana

Citocina[a]	Símbolo	Fuente	Diana
Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos	GM-CSF	Linfocitos T, células endoteliales, fibroblastos	CMP, ErP, GMP, BaP, MKP, todos los granulocitos, eritrocitos
Factor estimulante de colonias de granulocitos	G-CSF	Células endoteliales, monocitos	ErP, GMP, EoP, BaP, MKP
Factor estimulante de colonias de monocitos	M-CSF	Monocitos, macrófagos, células endoteliales y adventicias	GMP, MoP, monocitos, macrófagos, osteoclastos
Eritropoyetina	EPO	Riñón, hígado	CMP, MEP, ErP
Trombopoyetina	TPO	Médula ósea	MKP, megacariocitos
Interferón γ	IFN-γ	Linfocitos T $CD4^+$, linfocitos NK	Linfocitos B, linfocitos T, linfocitos NK, neutrófilos, monocitos
Interleucina 1	IL-1	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales	Linfocitos T $CD4^+$, linfocitos B
Interleucina 2	IL-2	Linfocitos T $CD4^+$	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK
Interleucina 3	IL-3	Linfocitos T $CD4^+$	CMP, ErP, GMP, EoP, BaP, MKP, todos los granulocitos, células eritroides
Interleucina 4	IL-4	Linfocitos T $CD4^+$, mastocitos	Linfocitos B, linfocitos T, mastocitos
Interleucina 5	IL-5	Linfocitos T $CD4^+$	EoP, eosinófilos, linfocitos B
Interleucina 6	IL-6	Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T	CMP, ErP, GMP, linfocitos B, linfocitos T, macrófagos, hepatocitos
Interleucina 7	IL-7	Células adventicias de la médula ósea	Linfocitos pre-B y pre-T iniciales
Interleucina 8	IL-8	Macrófagos, células endoteliales	LinfocitosT, neutrófilos
Interleucina 9	IL-9	Linfocitos T $CD4^+$	Linfocitos T $CD4^+$, CMP, ErP
Interleucina 10	IL-10	Macrófagos, linfocitos T	Linfocitos T, linfocitos B, linfocitos NK
Interleucina 11	IL-11	Macrófagos	CMP, ErP, GMP, linfocitos T, linfocitos B, macrófagos, megacariocitos
Interleucina 12	IL-12	Macrófagos, células dendríticas, linfocitos B	Linfocitos T
Interleucina 13	IL-13	Linfocitos T	Linfocitos B

[a] Las citocinas hematopoyéticas incluyen factores estimulantes de colonias (CSF), interleucinas y factores inhibidores. Casi todas son glucoproteínas con una cadena polipeptídica básica de alrededor de 20 kDa. Prácticamente todas actúan sobre las células madre progenitoras, células progenitoras restringidas en cuanto a linaje, células predestinadas, células en proceso de maduración y células maduras. En consecuencia, las dianas que se mencionan en esta tabla son más bien líneas celulares que células individuales.

BaP, progenitor basófilo; *CMP*, progenitor mieloide común; *EoP*, progenitor de eosinófilo; *ErP*, progenitor predestinado a convertirse en eritrocito; *GMP*, progenitor de granulocito/monocito; *MEP*, progenitor de megacariocito/eritrocito; *MKP*, progenitor predestinado a convertirse en megacariocito; *MoP*, progenitor de monocito; *NK*. destructor natural

requiere el apoyo de interleucinas, factores estimulantes de colonias y hormonas.

Los trombocitos (plaquetas) derivan de una célula progenitora de megacariocitos/eritrocitos bipotencial (MEP), que se diferencia en la célula progenitora predestinada a convertirse en megacariocito (MKP) y por último en megacariocito.

Las plaquetas se forman en la médula ósea a partir de las mismas **células progenitoras mieloides comunes (CMP)** que las series eritroide y mieloide. Bajo la influencia del factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y la IL-3, un citoblasto CMP se diferencia en una **célula progenitora de megacariocitos/eritrocitos (MEP)** bipotencial. El desarrollo adicional avanza hacia una **célula progenitora predestinada a convertirse en megacariocito (MKP)** (o CFU-Meg), que continúa su desarrollo hacia el **megacarioblasto.** El megacarioblasto que surge de esta MKP es una célula grande (alrededor de 30 μm de diámetro) con un núcleo no lobulado. No hay indicios de la formación de plaquetas en esta etapa. El megacarioblasto sufre **endomitosis** sucesivas (es decir, los cromosomas se duplican), pero no ocurre cariocinesis ni citocinesis. Bajo la estimulación por trombopoyetina, una hormona glucoproteica de 30 kDa producida por el hígado y los riñones, la ploidía aumenta de 8*n* a 64*n* antes de que cese la replicación cromosómica. La célula se convierte en un megacariocito productor de plaquetas, una célula de 50 μm a 70 μm de diámetro con un núcleo multilobulado complejo y gránulos azurófilos dispersos. Tanto el núcleo como la célula aumentan de tamaño en proporción a la ploidía celular. Con el MET, en estas células también se ven múltiples centríolos y varios aparatos de Golgi. Cuando se examina la médula ósea en un frotis, una gran parte del citoplasma periférico del megacariocito se ve lleno de campos de plaquetas. Cuando se examina con el MET, el citoplasma periférico del megacariocito parece estar dividido en pequeños compartimentos por invaginación de la membrana plasmática. Como ya se describió, estas invaginaciones forman los conductos de demarcación de plaquetas (v. fig. 10-16). La **trombocitopenia** (disminución de la cantidad de plaquetas en la sangre) es un trastorno clínico importante en el manejo de pacientes con enfermedades del sistema inmunitario y cáncer (es decir, leucemia). Aumenta el riesgo de sufrir hemorragias y, en pacientes con cáncer, a menudo limita la dosis de los fármacos quimioterapéuticos.

Formación de granulocitos (granulopoyesis)

Los granulocitos se originan a partir del citoblasto **progenitor mieloide común (CMP)** multipotencial, que se diferencia en **progenitores de granulocitos/monocitos (BPM)** bajo la influencia de las citocinas como el GM-CSF, el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) e IL-3. El GM-CSF es una citocina secretada por células endoteliales, linfocitos T, macrófagos, mastocitos y fibroblastos. Estimula las células GMP para producir granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) y monocitos. El **progenitor de neutrófilos (NOP)** sufre seis etapas morfológicamente identificables en el proceso de maduración: mieloblasto, promielocito, mielocito, metamielocito, célula en cayado (inmaduros) y neutrófilos maduros. Los eosinófilos y los basófilos sufren una maduración morfológica similar a la de los neutrófilos. Cuando las células GMP, son inducidas por el GM-CSF, la IL-3 y la IL-5, se diferencian en **progenitores eosinófilos (EOP)** y por último maduran hasta convertirse en eosinófilos. La falta de IL-5 hace que las células GMP se diferencien en progenitores basófilos (BaP), que producen basófilos. Los precursores eosinófilos o basófilos no pueden diferenciarse morfológicamente de los precursores neutrófilos con el microscopio óptico hasta que las células alcanzan la etapa de mielocito, cuando aparecen los gránulos específicos.

Los mieloblastos son las primeras células reconocibles que inician el proceso de la granulopoyesis.

El **mieloblasto** es la primera célula precursora de neutrófilos microscópicamente reconocible en la médula ósea. Tiene un núcleo esferoidal eucromático grande con tres a cinco nucléolos. Mide de 14 μm a 20 μm de diámetro y tiene una relación nucleocitoplasmática alta. La pequeña cantidad de citoplasma agranular es intensamente basófila. Con frecuencia, se ve una región de Golgi donde el citoplasma no está teñido. El mieloblasto se convierte en promielocito.

Los promielocitos son las únicas células que producen gránulos azurófilos.

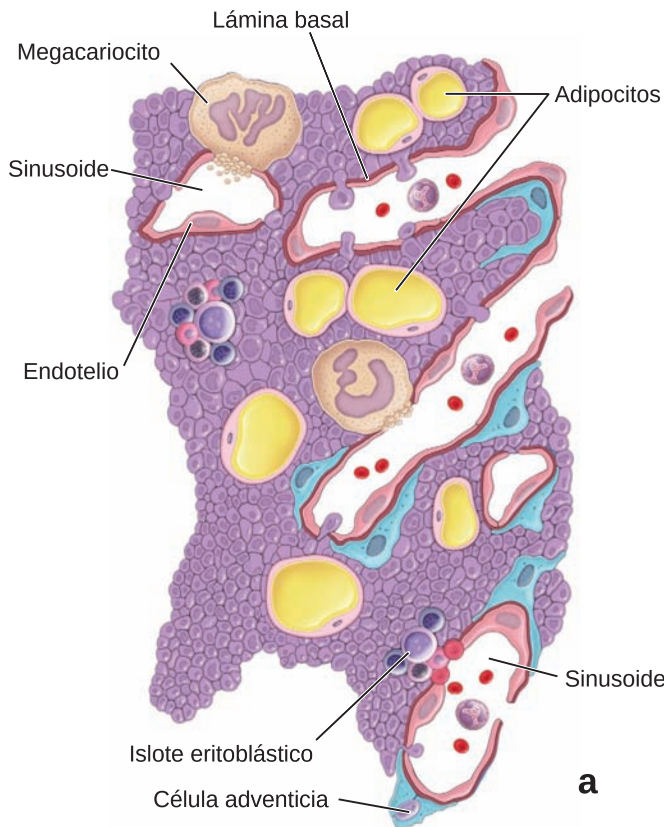
El **promielocito** tiene un núcleo esferoidal grande con gránulos azurófilos (primarios) en su citoplasma. Estos gránulos azurófilos se producen sólo en los promielocitos; las células en las fases posteriores de la granulopoyesis no producen gránulos azurófilos. Por esta razón, la cantidad de gránulos azurófilos se reduce con cada división del promielocito y su progenie. Los promielocitos no presentan subtipos. El reconocimiento de los linajes neutrófilos, eosinófilos y basófilos sólo es posible en la siguiente etapa, la de mielocito, cuando comienzan a formarse los gránulos específicos (secundarios) y terciarios.

Los mielocitos son los primeros en poseer gránulos específicos.

Los **mielocitos** comienzan con un núcleo más o menos esferoidal que se vuelve cada vez más heterocromático y adquiere una indentación (escotadura) distinta durante las divisiones posteriores. Los gránulos específicos comienzan a surgir de la superficie convexa del aparato de Golgi, mientras que los gránulos azurófilos se ven en el lado cóncavo. La importancia de esta separación no está clara. Los mielocitos continúan dividiéndose y dan lugar a metamielocitos.

El metamielocito es la etapa en la cual se pueden identificar bien los linajes de neutrófilos, eosinófilos y basófilos por la presencia de muchos gránulos específicos.

En el citoplasma de cada **metamielocito** hay unos pocos centenares de gránulos y los gránulos específicos de cada linaje superan en cantidad a los gránulos azurófilos. En los neutrófilos, esta relación entre los gránulos específicos e inespecíficos es más o menos 2 a 1. El núcleo se torna más heterocromático y la indentación se profundiza hasta alcanzar una estructura en forma arriñonada. En teoría, la etapa metamielocito de la granulopoyesis es seguida por la etapa de banda o cayado y después por la etapa segmentada. Si bien estas etapas son visibles en la serie neutrófila, es infrecuente encontrarlas, si acaso se les localiza, en las series eosinófila y basófila en las cuales la próxima etapa del desarrollo que se reconoce con



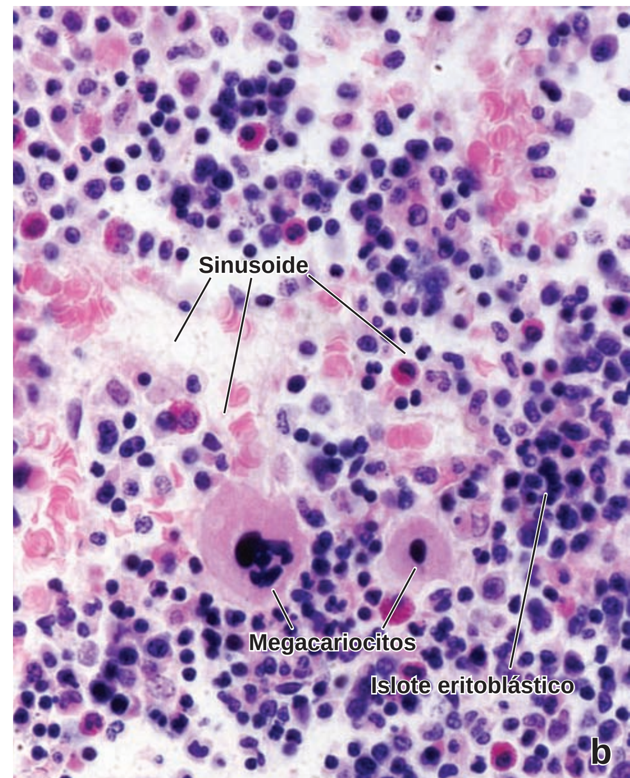


FIGURA 10-25 ▲ Médula ósea con hematopoyesis activa. a. Esta representación esquemática de la médula ósea muestra los nidos eritroblásticos que están produciendo eritrocitos, los megacariocitos que están liberando plaquetas en los sinusoides, las células endoteliales *(rosa)* contiguas a una lámina basal *(rojo oscuro)* que es escasa en algunos sitios y falta en donde las células maduras de las progenies están en los sinusoides, las células adventicias o reticulares *(azul)* que se extienden desde la lámina basal hacia el compartimento hematopoyético y células adiposas dispersas (modificado de Wiess L, ed. *Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology*. *6th ed*. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988). **b.** Esta fotomicrografía ósea teñida con H&E muestra centro hematopoyéticos activos muy cercanos a los sinusoides medulares. 420 X.

facilidad es la de **eosinófilo maduro** y **basófilo maduro**, respectivamente.

En la serie neutrófila la célula en banda (célula en cayado) es anterior al desarrollo de los primeros lóbulos nucleares discernibles.

El núcleo de la **célula en banda (célula en cayado)** es alargado y de un ancho casi uniforme, lo que le da un aspecto de herradura. Más tarde, aparecen constricciones nucleares en el neutrófilo en banda y se vuelven más prominentes hasta que se pueden reconocer dos a cuatro lóbulos nucleares; la célula se considera entonces, un neutrófilo maduro, también llamado **neutrófilo polimorfonuclear** o **neutrófilo segmentado**. Si bien el porcentaje de células en banda en la circulación es casi siempre bajo (del 0 % al 3 %), puede aumentar en la inflamación y la infección aguda o crónica.

Cinética de la granulopoyesis

La granulopoyesis en la médula ósea tarda unas dos semanas.

La **fase mitótica (proliferativa)** en la granulopoyesis dura alrededor de una semana y se detiene en la etapa de mielocito avanzado. La **fase posmitótica**, caracterizada por la diferenciación celular, de metamielocito a granulocito maduro, también dura alrededor de una semana. El tiempo que tarda la mitad de los neutrófilos segmentados circulantes en abandonar la sangre periférica, es de aproximadamente 6 h a 8 h. Los neutrófilos salen de la sangre en forma aleatoria, es decir, un neutrófilo dado puede circular durante unos pocos minutos o hasta 16 h antes de entrar en el tejido conjuntivo perivascular (la vida media medida de los neutrófilos circulantes humanos es de sólo 8 h a 12 h).

Los neutrófilos viven de 1 a 2 días en el tejido conjuntivo, después de lo cual se destruyen por apoptosis y, posteriormente, son fagocitados por macrófagos. Además, una gran cantidad de neutrófilos se pierde por la migración hacia la luz del tubo digestivo, desde donde se eliminan junto con las heces.

La médula ósea mantiene una reserva grande de neutrófilos totalmente funcionales listos para reemplazar o suplementar a los neutrófilos circulantes en los momentos de aumento de la demanda.

En condiciones normales, la médula ósea produce más de 10^{11} neutrófilos por día. Como resultado de la liberación de neutrófilos desde la médula ósea, ésta suele contener una cantidad de neutrófilos maduros y semimaduros de 5 a 30 veces mayor que la cantidad presente en la circulación. Este **fondo común de reserva de la médula ósea** libera neutrófilos hacia la circulación en forma constante y es surtido por células en proceso de maduración. Los neutrófilos de reserva pueden

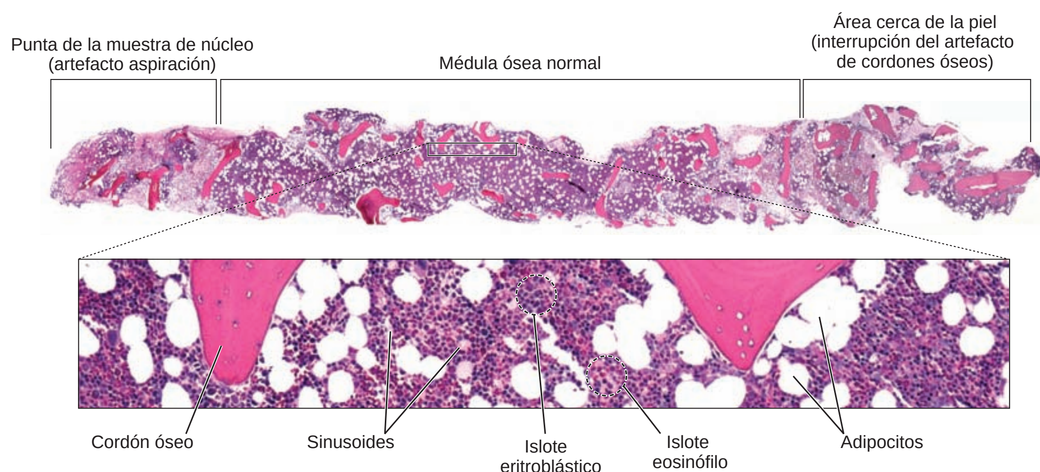


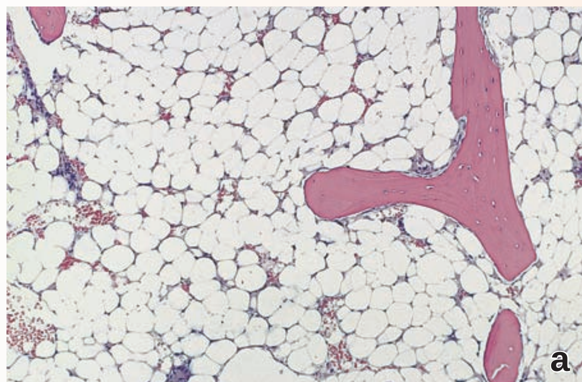
FIGURA 10-26 ▲ Muestra nuclear de una biopsia de médula ósea. La fotomicrografía de bajo aumento *(arriba)* muestra la longitud completa de una muestra de biopsia de núcleo de médula ósea obtenidas de la parte posterior de la cresta ilíaca de una mujer de 25 años de edad, con una breve historia de fiebre, sudores nocturnos, fatiga, leucocitosis con linfocitosis absoluta, esplenomegalia, una reacción en cadena positiva de polimerasa *(PCR)* para el citomegalovirus y una proliferación de linfocito T $CD8^{+}$ clonal. El lado derecho de la imagen muestra la interrupción de los cordones óseos, una indicación de un artefacto de inserción de la aguja en el área cercana a la superficie de la piel. El área más clara y eosinófila cerca de la punta de la muestra de núcleo, sin patrón de médula ósea evidente, corresponde al artefacto de aspiración. 12 X. La fotomicrografía *(abajo)* muestra un mayor aumento del área indicada por el *rectángulo superior.* La médula ósea en este paciente parece ser normocelular (70 % de celularidad) con hematopoyesis normal (v. cuadro 10-6 para una explicación de la celularidad de la médula ósea). 110 X. (Gentileza del Dr. Gabriel C. Caponetti, Creighton University).

CUADRO 10–6 Correlación clínica: celularidad de la médula ósea

La celularidad de la médula ósea es uno de los factores más importantes en la valoración de la función de la médula ósea. La valoración de la celularidad de la médula ósea es semicuantitativa y corresponde a la proporción de células hematopoyéticas con respecto a los adipocitos. La valoración más fidedigna de la celularidad se obtiene mediante el examen microscópico de una biopsia de médula ósea que conserva la organización medular. Los frotis no son adecuados para determinar la celularidad.

La celularidad de la médula cambia con la edad. La celularidad medular ósea normal para una edad específica se puede calcular mediante la sustracción de la edad de una persona de 100 y la adición de ± 10 %. Por lo tanto, la médula ósea de una persona de 30 años, contiene entre el 60 % y el 80 % de las células hematopoyéticas activas (100 – 30 = 70 ± 10 %); en cambio, una persona de 70 años, está en el intervalo del 20 % al 40 % (100 – 70 = 30 ± 10 %). Como puede verse a partir de este cálculo, la cantidad de células hematopoyéticas disminuye con la edad. La médula ósea con un índice normal para la edad específica se llama médula ósea normocelular. La desviación de los índices normales para las edades específicas indica un cambio patológico en la médula ósea.

En la médula ósea hipocelular, que aparece en la anemia aplásica o después de la quimioterapia, la biopsia medular presenta sólo una pequeña cantidad de células hematopoyéticas (fig. C10-6.1a). Por lo tanto, una persona de 50 años de edad con este trastorno podría tener un índice de celularidad medular ósea del 10 % al 20 %. En una persona de la misma edad con leucemia mieloide aguda, el índice de celularidad medular ósea podría ser del 80 % al 90 %. La médula ósea hipercelular es característica de la médula ósea afectada por tumores originados de células hematopoyéticas (fig. C10-6.1b).



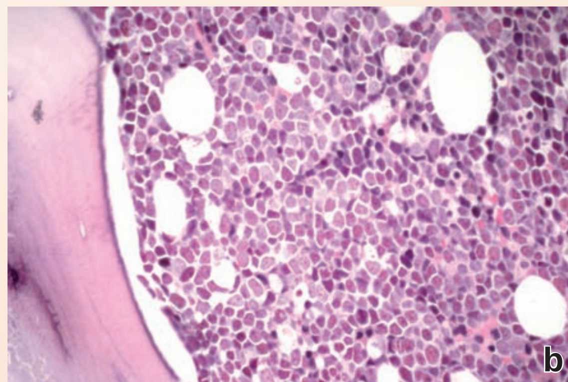


FIGURA C10-6.1 ▲ Celularidad de la médula ósea a. Este es un ejemplo de médula ósea hipocelular de una persona con anemia aplásica. La médula ósea está compuesta principalmente por adipocitos y carece de actividad hematopoyética normal. 120 X. **b.** Esta fotomicrografía de un corte medular óseo de una persona con leucemia mieloide aguda muestra una médula hipercelular. Debe observarse que todo el campo junto al cordón óseo está repleto de mieloblastos muy apretados. En esta imagen sólo aparecen unos pocos adipocitos (Rubien E, Gorstein F, Schwarting R, Strayer DS. *Rubin's Pathology.* 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2004, Figs. 20-12 y 20-54. Reproducido con autorización).

liberarse bruscamente en respuesta a la inflamación, infección o al ejercicio intenso.

En el compartimento vascular también hay un reservorio de neutrófilos. Esta reserva consiste en un **fondo común libre circulante** y un **fondo común de neutrófilos marginados**, este último se encuentra en los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Los neutrófilos se adhieren al endotelio de un modo similar a como lo hacen antes de salir del sistema vascular en los sitios de lesión o infección (v. pág 301-302). Los neutrófilos marginados normales, sin embargo, están adheridos de manera laxa a través de la acción de selectinas y pueden ser reclutados con mucha rapidez. Están en equilibrio dinámico en el fondo común circulante, que es aproximadamente igual al tamaño del fondo común de neutrófilos marginados.

El tamaño del fondo común de reserva en la médula ósea y en el compartimento vascular depende del ritmo de la granulopoyesis, la longevidad de los neutrófilos y la velocidad de migración hacia la circulación y el tejido conjuntivo. Todo el proceso hematopoyético se reseña en la tabla 10-3.

Los factores de transcripción controlan el destino de las células hematopoyéticas, mientras que las citocinas y los mediadores locales regulan todas las etapas de la hematopoyesis.

Las interacciones estrechas entre las HSC y su microambiente medular óseo permiten la redefinición de la identidad y de las vías de diferenciación de estos citoblastos multipotenciales. Las moléculas de señalización provenientes de una variedad de células de médula ósea inician mecanismos intracelulares que, en última instancia, actúan sobre un grupo selecto de proteínas inhibidoras y activadoras conocidas como **factores de transcripción**. Éstas se unen específicamente a las regiones promotoras o amplificadoras del ADN en la célula afectada. Mediante el control de la transcripción de los genes específicos corriente abajo, estos factores de transcripción desencadenan una cascada de cambios genéticos que finalmente determina el curso de las células durante la diferenciación.

Además de identificar los diversos factores de transcripción intracelulares, estudios recientes han identificado y comenzado a caracterizar numerosas **moléculas de señalización** que se encuentran en la médula ósea. Entre ellas se encuentran las glucoproteínas, que actúan como hormonas circulantes y mediadores locales para regular el progreso de la hematopoyesis y la tasa de diferenciación de otros tipos celulares (tabla 10-4). Hormonas específicas, como la **eritropoyetina** o **trombopoyetina**, comentadas en la sección anterior, regulan el desarrollo de los eritrocitos y trombocitos, respectivamente. Otros factores, colectivamente llamados **factores estimulantes de colonias (CSF)**, se subclasifican según la célula o grupo de células que afectan. Los factores aislados y caracterizados recientemente de un modo más completo, que estimulan la formación de granulocitos y monocitos son: **GM-CSF, G-CSF y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)**. Las **interleucinas**, producidas por los linfocitos, actúan sobre otros leucocitos y sus progenitores. La IL-3 es una citocina que parece afectar a la mayoría de las células progenitoras e incluso células con diferenciación terminal. Cualquier citocina particular puede actuar en una o más etapas de la hematopoyesis y puede afectar la división, la diferenciación o la función de las células. Estos factores son sintetizados por muchos tipos de células diferentes, como las células renales (eritropoyetina), los hepatocitos (trombopoyetina), los linfocitos T (IL-3), las células endoteliales (IL-6), las células adventicias en la médula ósea (IL-7) y los macrófagos (CSF que afectan el desarrollo de granulocitos y macrófagos).

El aislamiento, la caracterización, la elaboración y los ensayos clínicos de **citocinas** (proteínas y péptidos que son moléculas de señalización) para el tratamiento de enfermedades humanas son las principales actividades de la floreciente industria de la biotecnología. Varias citocinas hematopoyéticas y linfopoyéticas elaboradas mediante la tecnología de ADN recombinante, ya se utilizan en la práctica clínica. Éstas incluyen **eritropoyetina recombinante**, **G-CSF**, **GM-CSF** e **IL-3**; otras están en fase de desarrollo activo. El GM-CSF (sargramostim, Leukine) se utiliza clínicamente para estimular la producción de leucocitos después de la quimioterapia y para acelerar la recuperación leucocítica posterior a un trasplante de médula ósea.

Formación de monocitos

Los citoblastos CMP multipotenciales también dan origen a las células que siguen la línea de desarrollo de monocitos-macrófagos.

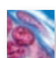
Los **monocitos** se producen en la médula ósea a partir de una célula madre GMP que puede madurar en un monocito o en algún otro de los tres linajes de células granulocíticas. Además, la célula GMP da lugar a células dendríticas. La proliferación y diferenciación de la célula CMP en una célula GMP predestinada está controlada por la IL-3. El desarrollo adicional del linaje de **células progenitoras de monocitos (MoP)** depende de la presencia continua de los factores de transcripción PU.1 y Egr-1 y es estimulado por la IL-3 y el GMCSF. El GM-CSF también controla la diferenciación adicional en células maduras, que después se liberan en la circulación. La transformación de las células MoP en monocitos tarda alrededor de 55 h, y los monocitos permanecen en la circulación cerca de 16 h antes de emigrar hacia los tejidos donde se diferencian, bajo la acción tanto del GM-CSF como del M-CSF, en macrófagos tisulares. Su vida útil posterior aún no se entiende por completo.

Formación de linfocitos (linfopoyesis)

El desarrollo y la predestinación del linaje de las células CLP dependen de la expresión de diversos factores de transcripción.

Si bien los linfocitos proliferan continuamente en los órganos linfáticos periféricos, la médula ósea sigue siendo el sitio primario de la linfopoyesis en los seres humanos. Los miembros de la **familia Ikaros de factores de transcripción** desempeñan un papel importante en la diferenciación de las HSC pluripotenciales en las **células progenitoras linfoides comunes (CLP)**. La progenie de las células CLP que expresa el **factor de transcripción GATA-3**, está destinada a convertirse en los **linfocitos T**. Estas células que expresan GATA-3 abandonan la médula ósea en la forma de linfocitos pre-T y se trasladan hacia el timo, donde completan su diferenciación y su “educación” de células tímicas (v. cap 14, sistema linfático). Después entran en la circulación en forma de pequeños linfocitos T de vida larga. Otro factor de transcrip-

ción, **Pax5**, activa los genes de **linfocitos B** específicos en las células CLP destinadas a convertirse en linfocitos B. En los mamíferos, estas células se originan en los **órganos bursaequivalentes,** como la médula ósea, el tejido linfático asociado al intestino y el bazo. Aunque un número de factores de transcripción se han identificado en el desarrollo de los linajes de células linfoides, se sabe poco acerca de los factores que pueden influir en el desarrollo y la predestinación de linaje de las células NK. Es muy probable que las células NK se diferencien, bajo la influencia de IL-2 e IL-15, en células pre-NK inmaduras y, después de la adquisición de funciones efectoras de células NK (citotoxicidad y capacidad de secretar interferón), se conviertan en células NK maduras. La médula ósea es el órgano principal de producción de células NK. No obstante, estudios recientes señalan que los ganglios linfáticos o el timo fetal también pueden contener células progenitoras NK. Los linfocitos constituyen hasta el 30 % de todas las células nucleadas de la médula ósea. La producción y diferenciación de los linfocitos se describen con más detalle en el cap. 14, sistema linfático.



MÉDULA ÓSEA

La médula ósea roja se halla enteramente dentro de los huesos, tanto en la cavidad medular de los huesos largos de los jóvenes como en los espacios que hay entre las cordones de hueso esponjoso.

La **médula ósea** está compuesta por vasos sanguíneos, las unidades especializadas de vasos sanguíneos llamadas **sinusoides** y una red similar a una esponja de células hematopoyéticas (fig. 10-25). Los sinusoides de la médula ósea proporcionan una barrera entre el compartimento hematopoyético y la circulación periférica. En los cortes, las células hematopoyéticas parecen que forman "cordones" entre sinusoides o entre sinusoides y hueso.

El sinusoide de la médula ósea roja es una unidad vascular única. Se localiza en la posición normalmente ocupada por un capilar; es decir, que se interpone entre las arterias y las venas. Se cree que derivan de vasos que han irrigado el tejido óseo cortical. Los sinusoides se originan a partir de estos vasos en la unión corticomedular. La pared sinusoide consiste en un revestimiento endotelial, una lámina basal discontinua y un recubrimiento incompleto de células adventicias. El endotelio es un epitelio plano simple.

La **célula adventicia**, también llamada **célula reticular,** envía extensiones laminares en la sustancia de los cordones hematopoyéticos, que proporcionan cierto grado de sostén a las células sanguíneas en desarrollo. Además, las células adventicias producen fibras reticulares. También actúan estimulando la diferenciación de las células de las series hematopoyéticas en los elementos figurados maduros de la sangre por la secreción de varias citocinas (p. ej., CSF, IL-5, IL-7). Cuando la hematopoyesis y el paso de las células maduras hacia los sinusoides son activos, la célula adventicia y la lámina basal son desplazadas por las células sanguíneas maduras al aproximarse al endotelio para entrar en el sinusoide desde la cavidad medular ósea.

El sistema de sinusoides de la médula ósea es una circulación cerrada; los elementos figurados nuevos tienen que atravesar el endotelio para entrar en la circulación.

Conforme una célula sanguínea ya madura o la prolongación de un megacariocito empuja una célula endotelial, se comprime la membrana plasmática abluminal contra la membrana plasmática luminal hasta que ambas se fusionan, y forman así un orificio o abertura transitoria. La célula migrante o la prolongación del megacariocito perfora literalmente la célula endotelial. Por lo tanto, la migración a través del endotelio de la médula ósea es un fenómeno transcelular y no intercelular. Cada célula de la sangre debe pasar a través de una abertura para entrar en la luz de un sinusoide. Del mismo modo, una prolongación de megacariocitos debe sobresalir a través de una abertura de manera que las plaquetas puedan liberarse directamente a la luz del sinusoide. La abertura está limitada por la membrana plasmática fusionada y de este modo se mantiene la integridad de la célula endotelial durante el paso transcelular. Una vez que la célula sanguínea ha completado su paso a través de la abertura o el megacariocito que ha emitido las plaquetas retrae su prolongación, la célula endotelial se "autorrepara" y la abertura desaparece.

En la **médula ósea roja** activa, los cordones de las células hematopoyéticas contienen principalmente células sanguíneas en desarrollo y megacariocitos. Los cordones también contienen macrófagos, mastocitos y algunas células adiposas. Si bien los cordones de tejido hematopoyético parecen desorganizados, los tipos específicos de células sanguíneas se desarrollan en cúmulos o nidos. Cada nido eritropoyético contiene un macrófago. Estos nidos están ubicados cerca de la pared de un sinusoide. Los megacariocitos también están ubicados junto a la pared sinusoidal y emiten sus plaquetas directamente en el sinusoide a través de aberturas en el endotelio. Los granulocitos se desarrollan en nidos celulares alejados de la pared sinusoidal. Cuando está maduro, el granulocito migra hacia el sinusoide y entra en la circulación.

La médula ósea que no es activamente hematopoyética contiene sobre todo adipocitos, lo que le da el aspecto de tejido adiposo.

La médula ósea inactiva se llama **médula ósea amarilla.** Es la forma principal de médula ósea en la cavidad medular de los huesos del adulto que ya no son hematopoyéticamente activos, como los huesos largos de los brazos, piernas, dedos de manos y pies. En estos huesos, la médula ósea roja se ha sustituido completamente por la grasa. Incluso en la médula ósea hematopoyéticamente activa en los seres humanos adultos, como las costillas, vértebras, pelvis y cintura escapular, alrededor de la mitad del espacio medular está ocupado por tejido adiposo y la otra mitad por tejido hematopoyético. No obstante, la médula ósea amarilla retiene su potencialidad hematopoyética y, si es necesario, como ocurre después de una hemorragia grave, puede volver a convertirse en médula ósea roja tanto por la extensión del tejido hematopoyético hacia la médula amarilla como por la repoblación de esta última con citoblastos circulantes.

El examen de médula ósea es esencial para el diagnóstico y el tratamiento de muchos trastornos sanguíneos y medulares.

El examen de aspirado medular y la biopsia con aguja gruesa (trépano) de médula ósea es esencial para el diagnóstico de trastornos medulares. Ambos métodos son complementarios y proporcionan una valoración completa de la médula ósea. Hay varias indicaciones para el **examen de médula ósea**: anemia inexplicable (recuento bajo de eritrocitos), morfología anormal en el frotis de sangre periférica, diagnóstico y estadificación de enfermedades malignas hematológicas (leucemia) y metástasis sospechosa de médula ósea. Por lo general, el diagnóstico definitivo se basa en una combinación de hallazgos clínicos y varios procedimientos de diagnóstico, incluidos exámenes de sangre periférica, aspirado de médula ósea y biopsia con aguja gruesa y otras pruebas específicas (p. ej., inmunofenotipaje, estudios genéticos moleculares).

En la **aspiración de médula ósea**, se inserta una aguja a través de la piel hasta que penetra en el hueso. El sitio anatómico preferido para una biopsia medular es la parte posterior de la cresta ilíaca (hueso de la cadera). Una pequeña cantidad de médula ósea se obtiene mediante la aplicación de presión negativa con una jeringa conectada a la aguja. El aspirado se extiende entonces como un preparado en un portaobjetos de vidrio y la muestra se examina con el microscopio para determinar la morfología celular individual. En la **biopsia del núcleo de la médula ósea** se obtiene médula ósea intacta para análisis de laboratorio. Por lo general, se hace una pequeña incisión en la piel para permitir que la aguja pase al hueso. La aguja de biopsia avanza a través del hueso con un movimiento de rotación (similar al movimiento del sacacorchos a través del corcho) y después se retira junto con una pequeña pieza sólida de médula ósea en su interior. Después de retirarse la aguja, se extrae la muestra nuclear y se procesa para la elaboración de preparados de rutina con H&E. La muestra de núcleo para biopsia obtenida en este procedimiento, sirve para el análisis de la arquitectura de la médula ósea (fig. 10-26). Se suele utilizar para diagnosticar y determinar etapas diferentes de tipos de cáncer o controlar los resultados de la quimioterapia.



Puntos esenciales
Tejido sanguíneo

GENERALIDADES DE LA SANGRE

- La **sangre** es un tejido conjuntivo líquido que circula a través del sistema cardiovascular. Está compuesta por una matriz extracelular líquida abundante en proteínas, llamada **plasma** y elementos formes (**glóbulos blancos, glóbulos rojos** y **plaquetas**).
- El volumen de **glóbulos rojos** (**eritrocitos**) en el total de la sangre se llama **hematocrito** (**HCT**) o **volumen de células compactas** (**PCV**); el HCT es de alrededor del 45 % en los hombres y las mujeres.
- Los **glóbulos blancos** (**leucocitos**) constituyen el 1 % del volumen sanguíneo.

ERITROCITOS (GLÓBULOS ROJOS)

- Los **eritrocitos** son discos bicóncavos anucleados (7,8 μm de diámetro) que están llenos de hemoglobina y diseñados para soportar las fuerzas de cizallamiento experimentadas durante la circulación. Su vida media es de unos 120 días.
- La **hemoglobina** es una proteína especializada que se compone de cuatro cadenas de globinas con grupos hemo que contienen hierro para la unión, transporte y liberación de O_2 y CO_2.
- Hay tres tipos principales de **hemoglobina** en los seres humanos adultos: **HbA** (~96 % del total de hemoglobina), **HbA$_2$** (~3 %) y **HbF** (>1 %, pero frecuente en el feto).

TROMBOCITOS (PLAQUETAS)

- Los **trombocitos** son pequeños fragmentos citoplasmáticos anucleados delimitados por membrana, derivados de megacariocitos. Se dividen en cuatro zonas (**periférica**, **estructural**, **orgánulos**, y **de membrana**) según su organización y función.

PLASMA

- Las principales proteínas plasmáticas son la **albúmina** (responsable de la **presión osmótica coloidal**), **globulinas** (incluyen **inmunoglobulinas** y **globulinas no inmunes**) y **fibrinógeno** (que intervienen en la coagulación de la sangre). La mayoría de las proteínas plasmáticas son secretadas por el hígado.
- El **suero** es el plasma sanguíneo del que se han eliminado los factores de coagulación.

LEUCOCITOS (GLÓBULOS BLANCOS)

- Los **leucocitos** se subclasifican en dos grupos fundamentados en la presencia o ausencia de **gránulos específicos** en el citoplasma: **granulocitos** (neutrófilos, eosinófilos, basófilos) o **agranulocitos** (linfocitos, monocitos).
- Los **neutrófilos** (del 47 % al 67 % del total de leucocitos) tienen núcleos polimórficos multilobulados. Sus gránulos específicos contienen diversas enzimas, activadores del complemento y péptidos antimicrobianos (es decir, lisozima, lactoferrina) para la destrucción de microorganismos en los sitios de inflamación.
- Los neutrófilos abandonan la circulación a través de las **vénulas poscapilares** en un proceso de reconocimiento celular neutrófilo-endotelial. Esto implica moléculas de adhesión celular (**selectinas** e **integrinas**) y la posterior diapédesis (migración transendotelial) de los neutrófilos.
- Los **eosinófilos** (del 1 % al 4 % del total de leucocitos) tienen núcleo bilobulado y gránulos eosinófilos específicos que contienen proteínas que son citotóxicas para las protozoos y los parásitos helmintos. Los eosinófilos se relacionan con reacciones alérgicas, infecciones parasitarias e inflamación crónica.
- Los basófilos (< 0,5 % del total leucocitos) tienen núcleos lobulados irregulares cubiertos por grandes gránulos basófilos específicos, que contienen heparina, histamina, heparán sulfato y leucotrienos. Estas sustancias desempeñan un papel importante en las reacciones alérgicas y las inflamaciones crónicas.
- Los **linfocitos** (del 26 % al 28 % del total de leucocitos) son las principales células funcionales del sistema inmunitario. Varían en tamaño y tienen núcleos esferoidales densos rodeados por un borde delgado de citoplasma.
- Hay tres tipos principales de linfocitos: los **linfocitos T** (células T; involucradas en la inmunidad mediada por células), **linfocitos B** (células B; involucradas en la producción de anticuerpos) y **células destructoras naturales (NK)** (programadas para matar ciertas células infectadas con virus y cancerosas).
- Los monocitos (del 3 % al 9 % del total de leucocitos) tienen núcleos indentados. Después de la migración desde el sistema vascular, se transforman en **macrófagos** y otras células del sistema fagocítico mononuclear. Funcionan como **células presentadoras de antígenos** en el sistema inmunitario.

FORMACIÓN DE CÉLULAS SANGUÍNEAS (HEMATOPOYESIS)

- La **hematopoyesis** (hemopoyesis) se inicia en el desarrollo embrionario temprano e incluye la **eritropoyesis** (formación de glóbulos rojos), la **leucopoyesis** (formación glóbulos blancos) y la **trombopoyesis** (formación de plaquetas).
- En los adultos, las células madre hematopoyéticas **(HSC)** residen en la médula ósea. Bajo la influencia de citocinas y factores de crecimiento, se diferencian en **células progenitoras mieloides comunes (CMP)** (dan origen a megacariocitos, eritrocitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos y/o mastocitos y monocitos) y c**élulas progenitoras linfoides comunes (CLP)** (dan origen a linfocitos T, linfocitos B y células NK).
- Durante la **eritropoyesis,** los eritrocitos evolucionan de **proeritroblastos** y **basófilo**s, **eritroblastos policromatófilos** y **ortopolicromatófilos** en **eritrocitos policromatófilos** y **maduros**.
- Los eritrocitos en desarrollo se hacen más pequeños, cambian su apariencia citoplasmática (de azul a rojo) debido a una intensa acumulación de hemoglobina y extruyen sus núcleos.
- En la **trombopoyesis**, los trombocitos (plaquetas) se producen en la médula ósea por **megacariocitos** (células poliploides grandes de la médula ósea roja) que se desarrollaron a partir de los mismos citoblastos CMP, como los eritroblastos.
- En la **granulopoyesis,** los granulocitos se originan a partir del citoblasto CMP, que se diferencia en **progenitores de granulocitos/monocitos (GMP; también dan origen a monocitos)**. Los citoblastos CMP también originan monocitos.
- Las células **progenitoras de neutrófilos (NOP)** sufren seis etapas morfológicamente identificables en el desarrollo: **mieloblastos**, **promielocito**, **mielocito** (el primero en exhibir gránulos específicos), **metamielocito**, **células en banda (inmaduras)** y **neutrófilos maduros**. El desarrollo de otros granulocitos sigue un camino similar.
- En la **linfopoyesis**, los linfocitos se desarrollan a partir de citoblastos CLP y dependen de la expresión de factores de transcripción específicos. Se diferencian en la médula ósea y otros tejidos linfáticos.

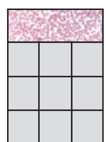
MÉDULA ÓSEA

- La **médula ósea roja** contiene cordones de células hematopoyéticas activas que se encuentran dentro de la cavidad medular en los niños y en los espacios de hueso esponjoso en los adultos.
- La médula ósea contiene vasos sanguíneos especializados **(sinusoides)** en los cuales se liberan las células y plaquetas de la sangre neodesarrolladas.
- La médula ósea inactiva en la hematopoyesis contiene predominantemente células de tejido adiposo y se llama **médula ósea amarilla**.

LÁMINA 17 Eritrocitos y granulocitos

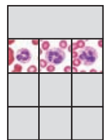
La **sangre** se considera un tejido conjuntivo, líquido en carácter, y se compone de elementos figurados y plasma. Los **glóbulos rojos** (eritrocitos), los **glóbulos blancos** (leucocitos) y los **trombocitos** (plaquetas) constituyen los elementos formes. En conjunto, representan el 45 % del volumen sanguíneo. Los eritrocitos transportan e intercambian el oxígeno y el dióxido de carbono. Constituyen el 99 % de las células sanguíneas. Los **leucocitos** se clasifican como agranulocitos y granulocitos. Los **agranulocitos** se subclasifican como linfocitos y monocitos. Los **granulocitos**, denominados así por el contenido de los gránulos en su citoplasma, incluyen a los neutrófilos, eosinófilos y basófilos. Cada tipo de glóbulo blanco tiene una función específica en la respuesta inmunitaria y defensiva del organismo. Por lo general, abandonan la circulación y se introducen en el tejido conjuntivo para realizar su función específica. En cambio, los eritrocitos sólo funcionan dentro del sistema vascular. Las plaquetas son responsables de la hemostasia y por lo tanto desempeñan un papel esencial en los casos de lesión a los vasos pequeños.

Los frotis de sangre se utilizan para el examen con microscopio y la identificación de las cantidades relativas de leucocitos circulantes. El **frotis de sangre** se prepara colocando una pequeña gota de sangre en un portaobjetos de vidrio y luego se extiende a través de la corredera con el borde de otro portaobjetos. Si se realiza en forma correcta, este método proporciona una capa uniforme individual de elementos formes de la sangre que se seca al aire y luego se tiñe. Por lo general se utiliza la tinción de Wright, una modificación de la técnica de Romanovsky. En el examen de la muestra con el microscopio, es útil emplear poco aumento para encontrar áreas en las que las células de la sangre tienen una distribución uniforme como la que se observa en el frotis en la página superior. Una vez logrado esto, al cambiar a un aumento mayor, se pueden identificar los distintos tipos de leucocitos y, de hecho, determinar la cantidad relativa de cada tipo de célula. Un recuento leucocítico normal es como sigue: neutrófilos, del 48,6 % al 66,7 %; eosinófilos, del 1,4 % al 4,8 %; basófilos, de 0 % al 0,3 %; linfocitos, del 25,7 % al 27,6 % y monocitos, del 8,6 % al 9,0 %.



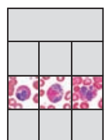
Frotis de sangre, ser humano, tinción de Wright, 200 X.

Esta fotomicrografía muestra con poco aumento parte de un frotis de sangre en el que las células se distribuyen de manera uniforme. La gran mayoría de las células son **eritrocitos**. Debido a su forma bicóncava, la mayor parte de los eritrocitos aparece en forma de rosquilla. Se ven dos leucocitos, ambos granulocitos. Un granulocito es un **neutrófilo** *(N)*, el otro es un **eosinófilo** *(E)*. Sin embargo, con este aumento, la principal característica diferencial se encuentra en la tinción de su citoplasma. Un aumento mayor, como en las imágenes siguientes, permite una caracterización más precisa del tipo de célula.



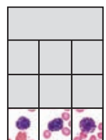
Neutrófilosfrotis de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2 200 X.

Los neutrófilos exhiben variaciones en el tamaño y la morfología nuclear que están asociadas con la edad de la célula. La fotomicrografía de la izquierda muestra el núcleo de un neutrófilo que acaba de pasar la etapa de cayado y ha entrado recientemente en la circulación. La célula es relativamente pequeña; su citoplasma exhibe gránulos finos distintivos. El neutrófilo en la fotomicrografía del medio es considerablemente más grande y su citoplasma contiene gránulos más finos. El núcleo todavía presenta una forma de U, pero en varios sitios la lobulación *(flechas)* es cada vez más evidente por la constricción del núcleo. El neutrófilo en la fotomicrografía de la derecha muestra una mayor madurez en virtud de su lobulación muy distintiva. Aquí, los lóbulos están conectados por “puentes” nucleares muy delgados. Una característica muy distintiva asociado con el núcleo de esta célula es la presencia de un cuerpo Barr (flecha), el cual indica que la sangre se ha extraído de una mujer.



Eosinófilos, frotis de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2 200 X.

Los **eosinófilos** observados en estas fotomicrografías representan etapas de madurez diferentes. El eosinófilo en la fotomicrografía de la izquierda es relativamente pequeño y está empezando a mostrar lobulación. El citoplasma está casi totalmente lleno de gránulos eosinófilos que caracterizan a este tipo de célula. Es probable que la región menos teñida, desprovista de gránulos, corresponda al sitio del aparato de Golgi *(flecha)*. El eosinófilo que se muestra en la fotomicrografía del centro es más grande y su núcleo está ahora distintivamente bilobulado. En un sitio, se ven tres gránulos definidos *(flechas)*. Debe notarse su forma esferoidal y su tamaño relativo uniforme. El eosinófilo de la fotomicrografía de la derecha es más maduro y exhibe por lo menos tres lóbulos. Cuando se juega con el ajuste del foco, los gránulos de los eosinófilos a menudo adquieren un brillo, debido a su estructura cristalina.



Basófilos, frotis de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2 200 X.

Las células que se muestran aquí son **basófilos** y también representan diferentes etapas de maduración. El basófilo de la fotomicrografía de la *izquierda* es relativamente joven y pequeño. Los gránulos de los basófilos son variables en tamaño y tienden a oscurecer la morfología del núcleo. Además, son menos abundantes que los gránulos del eosinófilo. El núcleo del basófilo de la fotomicrografía del medio parece bilobulado, pero los gránulos que se encuentran sobre el núcleo de nuevo tienden a ocultar la forma precisa. Es probable que el basófilo de la fotomicrografía de la *derecha* sea más maduro. Los gránulos ocultan casi en su totalidad la forma nuclear. Unas pocas plaquetas de la sangre *(puntas de flecha)* se ven en varias de las fotomicrografías. Normalmente, aparecen como pequeños cuerpos, de forma irregular.

E, eosinófilo **N,** neutrófilo

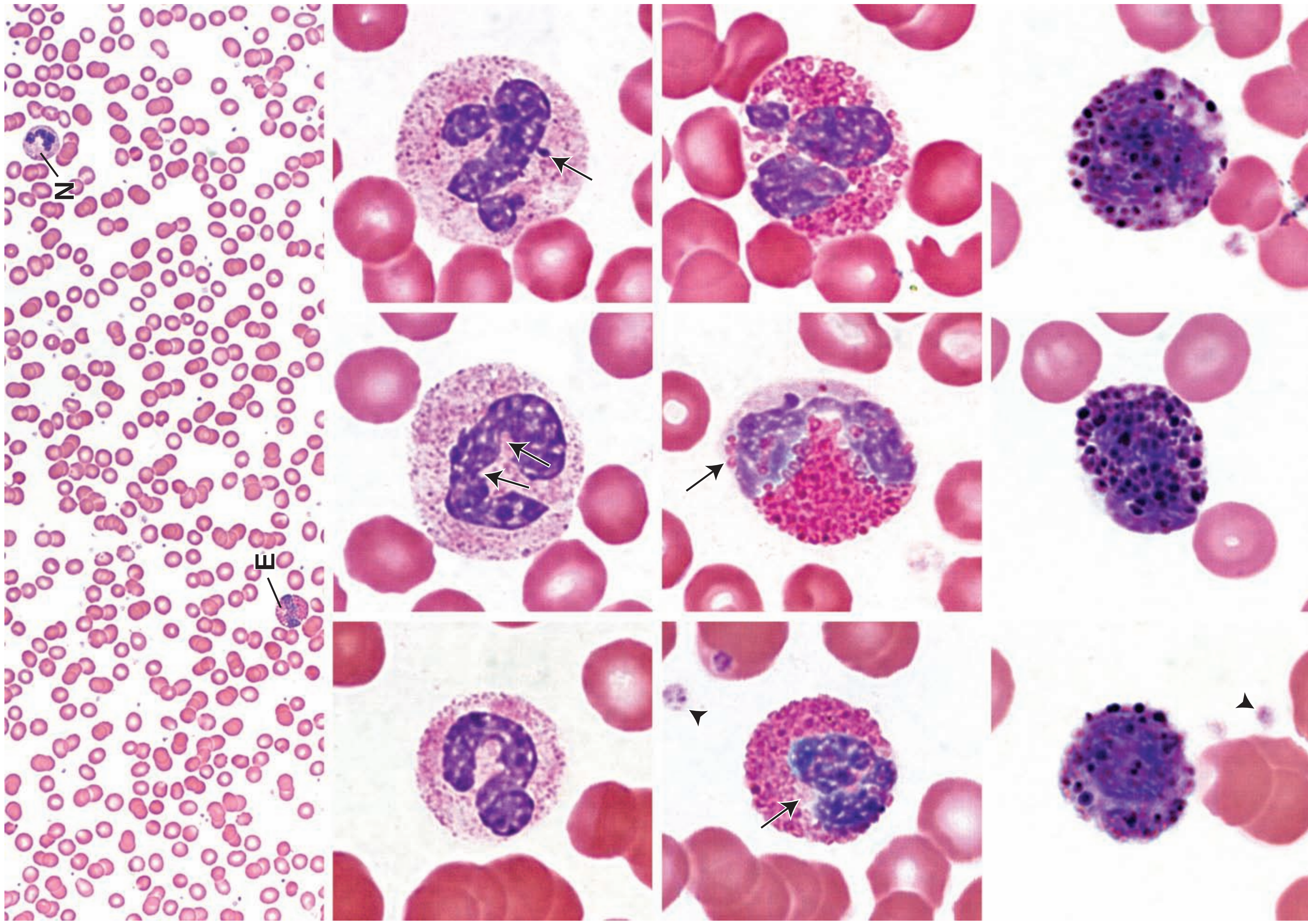
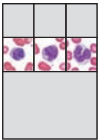

N
E

LÁMINA 18 Agranulocitos y médula ósea roja



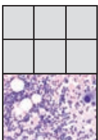
Linfocitos, frotis de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2 150 X.

Los **linfocitos** que se muestran aquí varían en tamaño, pero cada uno representa una célula madura. Los linfocitos circulantes se describen generalmente como pequeños, medianos y grandes. En la fotomicrografía de la *izquierda* se muestra un linfocito pequeño. Las dimensiones de los linfocitos de esta categoría oscilan entre 7 µm a 9 µm. En la fotomicrografía de la *derecha* se ve un linfocito de gran tamaño. Estas células pueden medir hasta 16 µm. El linfocito en la fotomicrografía central es de tamaño intermedio. La diferencia de tamaño de linfocitos es atribuible principalmente a la cantidad de citoplasma presente. Sin embargo, el núcleo también contribuye al tamaño de la célula, pero en un grado menor. En los recuentos diferenciales, el tamaño de los linfocitos no se tiene en cuenta. En la foto de la izquierda pueden verse dos plaquetas *(flechas).*



Monocitos, frotis de sangre, ser humano, tinción de Wright, 2 150 X.

Los leucocitos en estos paneles son monocitos maduros. Su tamaño varía desde aproximadamente de 13 µm a 20 µm, con la mayor parte en el rango de tamaño superior. El núcleo exhibe el rasgo más característico del monocito, a saber, una indentación, que a veces es tan prominente que presenta una forma de U como se ve en la fotomicrografía de la *derecha*. El citoplasma es muy débilmente basófilo. Los pequeños gránulos azurófilos (lisosomas) también son característicos del citoplasma y son similares a los observados en los neutrófilos. Las plaquetas *(flechas)* están presentes en las fotomicrografías de la *izquierda* y del *medio*.

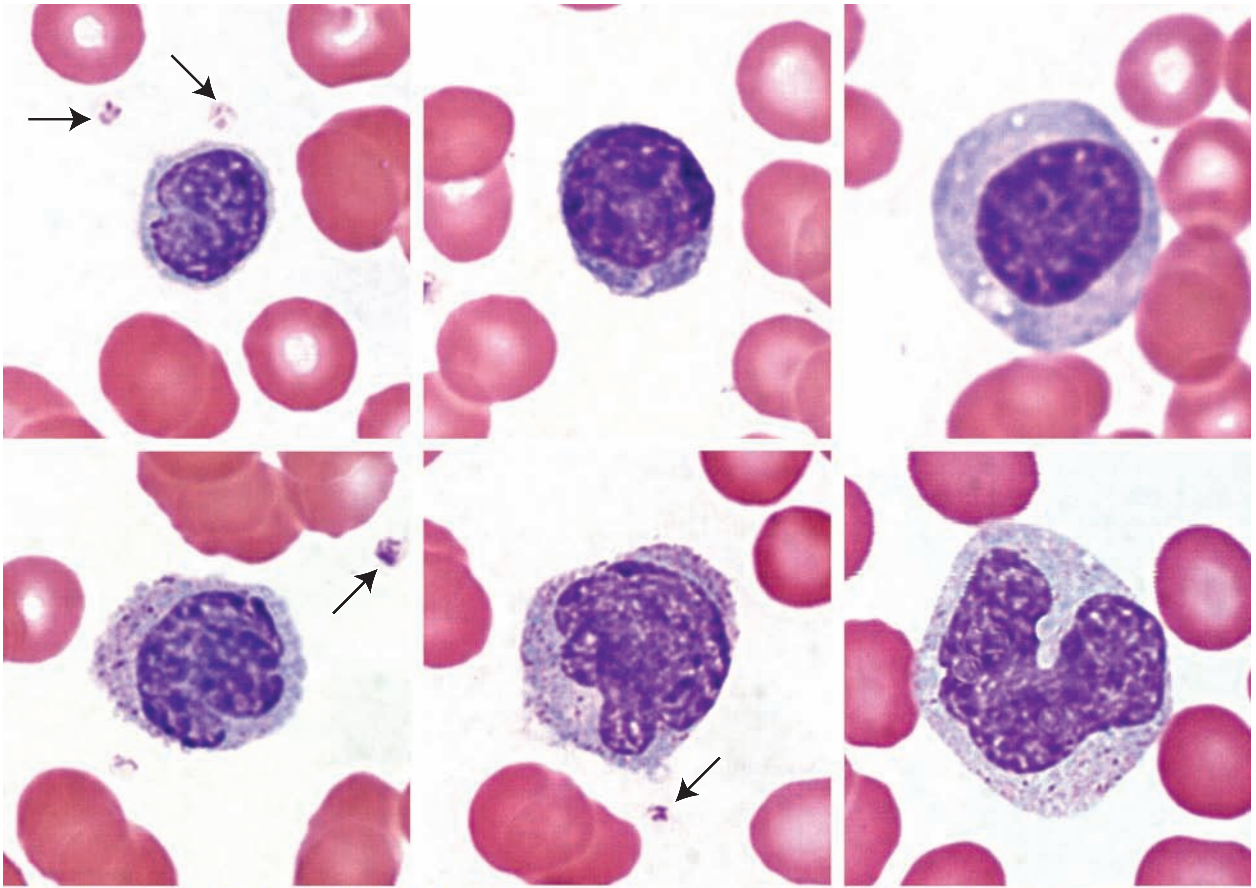


Frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 180 X.

Esta fotomicrografía muestra un extendido de **médula ósea**. Este tipo de preparación permite el examen de los leucocitos y eritrocitos en desarrollo. Un extendido de médula ósea se realiza de una manera similar a la de un extendido de sangre periférica. Una muestra de médula ósea se aspira de un hueso y se coloca en un portaobjetos y se extiende en una monocapa fina de células. Una amplia variedad de tipos de células están presentes en el frotis de médula ósea. La mayoría de las células son granulocitos y eritrocitos en desarrollo. También hay **eritrocitos** *(EY)* maduros en gran cantidad. Se identifican fácilmente por su falta de núcleo y su tinción eosinófila. A menudo, entremezclados con los eritrocitos hay grupos pequeños de reticulocitos. Estos son los eritrocitos muy jóvenes que contienen ribosomas residuales en su citoplasma. La presencia de los ribosomas altera levemente el color de los reticulocitos, lo que les otorga una coloración azul apenas perceptible en comparación con el eritrocito eosinófilo maduro. Los reticulocitos se distinguen mejor con grandes aumentos. Además, los **adipocitos** *(A)* se encuentran en cantidades variables. En muestras como éstas, el contenido de lípidos se pierde durante la preparación y el reconocimiento de la célula se basa en un espacio circular claro o sin teñir. Otra célula grande que está normalmente presente es el **megacariocito** *(M)*. El megacariocito es una célula poliploide que exhibe un núcleo grande de contorno irregular. Es la célula productora de plaquetas.

Con este escaso aumento, es difícil distinguir las etapas anteriores de los tipos de células en desarrollo. Sin embargo, los ejemplos de cada etapa de desarrollo en ambas líneas celulares se presentan en las siguientes láminas. En cambio, muchas células en su etapa avanzada de desarrollo, particularmente en la serie de granulocitos, pueden identificarse con algún grado de certeza con poco aumento. Por ejemplo, algunos **neutrófilos en cayado** *(BN)* y **eosinófilos jóvenes** *(E)* pueden ser identificados por sus características de morfología y tinción.

A, adipocitos
BN, neutrófilo en cayado
E, eosinófilos
EY, eritrocitos
M, megacariocitos
Flechas, plaquetas



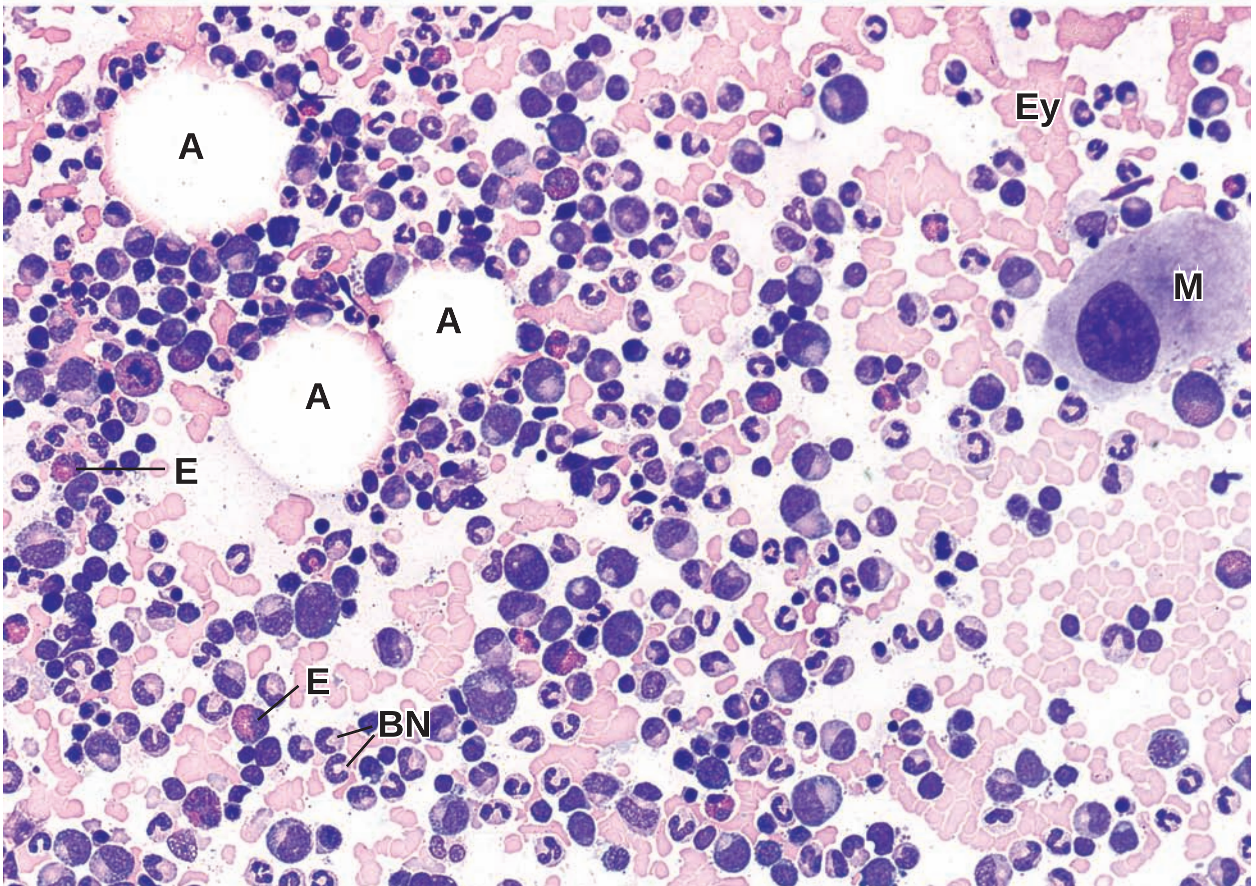
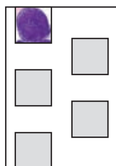

A
A
A
E
E
BN
Ey
M

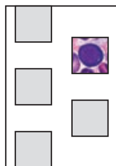
LÁMINA 19 Eritropoyesis

La **eritropoyesis** es el proceso por el cual, en condiciones normales, la concentración de eritrocitos en la sangre periférica se mantiene en un estado equilibrado. La estimulación de los citoblastos eritroides (ErP o CFU-E) por la acción hormonal causa una proliferación de células precursoras que sufren diferenciación y maduración en la médula ósea. El precursor eritrocítico identificable más tempranamente es el proeritroblasto. Estas células carecen de hemoglobina. Su citoplasma es basófilo y el núcleo exhibe una estructura de cromatina densa y varios nucléolos.El aparato de Golgi, cuando es evidente, aparece como una región pálida. El eritroblasto basófilo es más pequeño que el proeritroblasto, del cual surge por división mitótica. Su núcleo es más pequeño. El citoplasma tiene una basofilia intensa debido a la cantidad creciente de ribosomas que intervienen en la síntesis de hemoglobina. La acumulación de hemoglobina en la célula cambia gradualmente la reacción de tinción del citoplasma de modo que comienza a teñirse con eosina. La presencia de hemoglobina en la célula, identificable por su tinción, indica la transición celular a la etapa de eritroblasto policromatófilo. En la parte inicial de esta etapa, el citoplasma puede presentar un color azul grisáceo. Con el tiempo, se sintetiza cada vez más cantidad de hemoglobina y concomitantemente, disminuye la cantidad de ribosomas. El núcleo del eritroblasto policromatófilo es más pequeño que el del eritroblasto basófilo y la cromatina es mucho más gruesa. Al final de esta etapa, el núcleo se ha reducido bastante y el citoplasma se ha tornado más eosinófilo. Esta es la última etapa en la que se produce la mitosis. La siguiente etapa definible es la del eritroblasto ortocromatófilo, también llamado normoblasto. Su núcleo es más pequeño que el de etapas anteriores y está muy condensado. El citoplasma es considerablemente menos azul y tiende más a una coloración rosa o eosinófila. Es ligeramente más grande que un eritrocito maduro. En esta etapa, ya no es capaz de dividirse. En la siguiente etapa, el eritrocito policromatófilo, más comúnmente llamado reticulocito, ha perdido su núcleo y está listo para pasar a los sinusoides sanguíneos de la médula ósea roja. Algunos ribosomas que todavía pueden sintetizar hemoglobina están presentes en la célula. Estos ribosomas crean una basofilia muy leve en la célula. La comparación de esta célula con los eritrocitos maduros típicos en el frotis de médula ósea revela una ligera diferencia en la coloración.



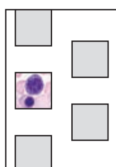
Proeritroblasto, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El **proeritroblasto** que se muestra aquí es una célula grande, más grande que las células que siguen en el proceso de desarrollo. Nótese el gran tamaño del núcleo que ocupa la mayor parte del volumen celular. Varios nucléolos *(N)* son evidentes. El citoplasma es basófilo. La división de esta célula genera el eritroblasto basófilo.



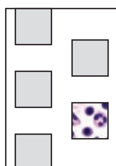
Eritroblasto basófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El **eritroblasto basófilo** que se muestra aquí es más pequeño que su predecesor. La relación núcleo-citoplasma ha disminuido. El citoplasma más abundante es intensamente basófilo en comparación con el del proeritroblasto. Normalmente no se ven nucléolos. Conforme la maduración continúa, la célula disminuye de tamaño.



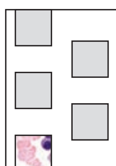
Eritroblasto policromatófilo, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

En esta fotomicrografía se ven dos **eritroblastos policromatófilos**. La célula más grande y menos madura exhibe grumos gruesos de cromatina. El citoplasma es basófilo pero su color es considerablemente más claro que el del eritroblasto basófilo. En el citoplasma también se comprueba un poco de eosinofilia, la cual indica síntesis de hemoglobina. La célula más pequeña corresponde a una etapa más tardía de un eritroblasto policromatófilo. Nótese cuanto más densa aparece la cromatina y cuanto más pequeño se ha tornado el núcleo. Asimismo, el citoplasma ahora tiende a ser eosinófilo, si bien todavía se ve algo de basofilia.



Eritroblasto ortocromatófilo, médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

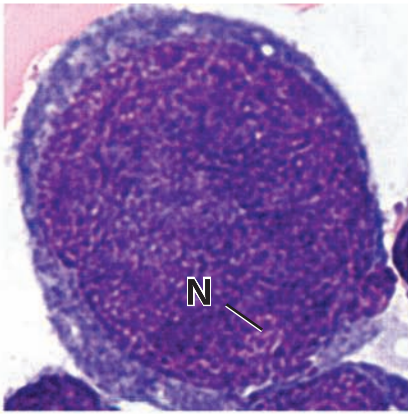
En esta fotomicrografía se ven dos **eritroblastos ortocromatófilos**. Sus núcleos se han tornado aún más pequeños y su tinción es densa y compacta. El citoplasma es predominantemente eosinófilo pero todavía conserva cierto grado de basofilia. En general, la célula es apenas mayor que un eritrocito maduro. En esta etapa la célula ya no es capaz de dividirse.



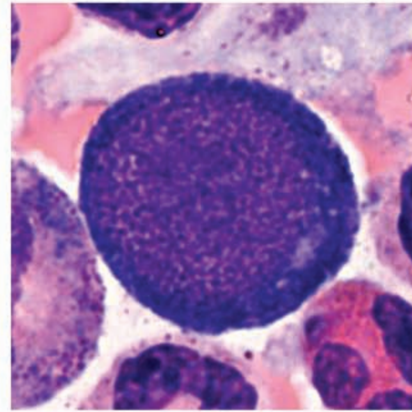
Eritroblasto policromatófilo, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

En esta fotomicrografía se ve un **eritrocito policromatófilo** *(PE)*. Su núcleo se ha eliminado y el citoplasma presenta una basofilia leve. En la proximidad hay un número de **eritrocitos maduros** *(E)*. Debe compararse la coloración del eritrocito policromatófilo con la de los eritrocitos maduros. Los eritrocitos policromatófilos también pueden identificarse fácilmente con tinciones especiales que hacen que los ribosomas residuales en el citoplasma se agrupen y formen un retículo visible, por lo tanto, el eritrocito policromatófilo suele recibir el nombre de reticulocito.

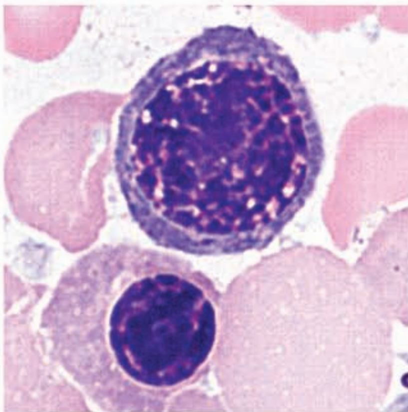
E, eritrocitos **N,** núcleos **PE,** eritrocito policromatófilo



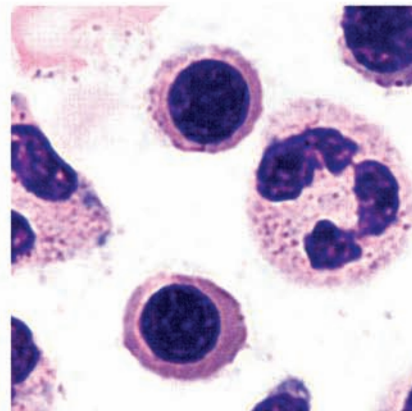
Proeritroblasto
(pronormoblasto)



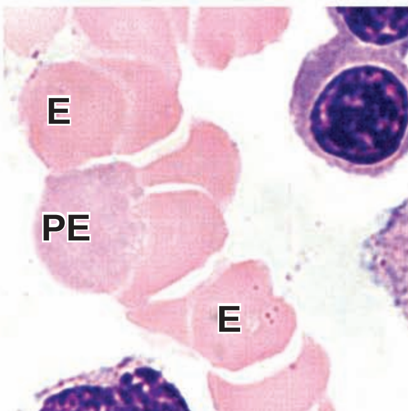
Eritroblasto basófilo
(normoblasto basófilo)



Eritroblasto policromatófilo
(normoblasto policromatófilo)



Eritroblasto ortocromatófilo
(normoblasto)

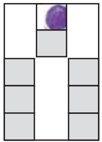


Eritrocito policromatófilo
(reticulocito)

LÁMINA 20 Granulopoyesis

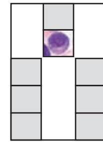
La **granulopoyesis** es el proceso por el cual los granulocitos (neutrófilos, eosinófilos y basófilos) se diferencian y maduran en la médula ósea. La etapa identificable más temprana es la de mieloblastos, a la cual les siguen en forma consecutiva las etapas de promielocitos, mielocitos, metamielocito, célula en cayado y, finalmente, el de granulocitos maduros. No es posible diferenciar morfológicamente precursores eosinófilos, basófilos o neutrófilos hasta la etapa de mielocito cuando aparecen gránulos específicos característicos de cada tipo de célula. Las células del linaje de basófilos son extremadamente difíciles de localizar en un frotis de médula ósea debido a la cantidad mínima de estas células en la médula.

El **mieloblasto** se caracteriza por un núcleo esferoidal, eucromático y grande con tres a cinco nucléolos. La célula mide de 14 μm a 20 μm de diámetro. El citoplasma es intensamente basófilo. La presencia de una región pálida o poco teñida indica un aparato de Golgi. El promielocito exhibe una gama de tamaños similares, 15 μm a 21 μm; en su núcleo hay nucléolos. El citoplasma del promielocito se tiñe de manera similar al del mioblasto, pero se distingue por la presencia de grandes gránulos azurófilos o primarios de color azul-negro, también llamados gránulos inespecíficos. El **mielocito** oscila entre 16 μm y 24 μm. Su cromatina está más condensada que la de su precursor y los nucléolos están ausentes. El citoplasma del mielocito neutrófilo se caracteriza por gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo y algunos gránulos azurófilos. El linaje eosinófilo tiene un núcleo de apariencia similar, pero sus gránulos específicos son grandes. El **metamielocito** oscila entre 12 μm y 18 μm. La relación núcleo-citoplasma se reduce más y el núcleo adopta una forma arriñonada. En esta etapa hay pocos gránulos azurófilos en las células, y hay un predominio de pequeños gránulos específicos, entre rosado y rojo. El metamielocito eosinófilo muestra un aumento de la cantidad de gránulos específicos en comparación con el metamielocito neutrófilo. Las **células en cayado** son de tamaño aún menor, de 9 μm a 15 μm. La cromatina del núcleo exhibe una condensación adicional y tiene una forma de herradura. En la célula en cayado neutrófila, los pequeños gránulos específicos, entre rosado y rojo son el único tipo de gránulo presente. La célula en cayado eosinófila muestra poco o ningún cambio con respecto a los gránulos específicos, pero el núcleo presenta una forma arriñonada. Los granulocitos maduros se muestran en la lámina 17.



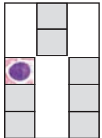
Mieloblasto, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El mieloblasto que se muestra aquí tiene un citoplasma azul oscuro con una región más clara que corresponde al aparato de Golgi *(G)*. El núcleo es redondo y contiene varios nucléolos.



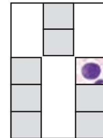
Promielocito, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El promielocito posee un núcleo redondo con un nucléolo *(N)* o más. El citoplasma es basófilo y contiene gránulos azurófilos *(AG)* relativamente grandes de color azul-negro.



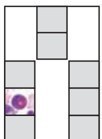
Mielocito eosinófilo, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El mielocito eosinófilo exhibe un núcleo igual al del mielocito neutrófilo. Sin embargo, el citoplasma, contiene gránulos específicos grandes característicos de eosinófilos, pero en menor cantidad.



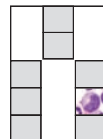
Mielocito neutrófilo, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El mielocito neutrófilo conserva el núcleo redondo, pero ya no hay nucléolos. El citoplasma contiene gránulos específicos pequeños de color rosa a rojo.



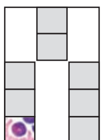
Metamielocito eosinófilo, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El metamielocito eosinófilo exhibe un núcleo arriñonado o con forma de alubia. El citoplasma exhibe gran cantidad de gránulos eosinófilos característicos que están presentes en todo el citoplasma.



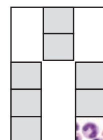
Metamielocito neutrófilo, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

El metamielocito neutrófilo difiere de su precursor por la presencia de un núcleo en forma riñón o alubia. En el citoplasma ahora se ven pequeños gránulos específicos, entre rosado y rojo y pocos o ningún gránulo azurófilo.



Célula en cayado eosinófila, frotis de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

La célula en cayado eosinófila presenta un núcleo en forma de herradura. Su citoplasma está lleno de gránulos eosinófilos.



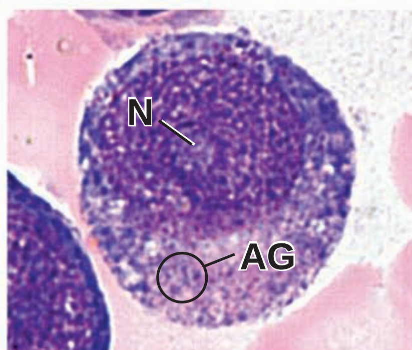
Célula en cayado neutrófila, extendido de médula ósea, ser humano, Giemsa, 2 200 X.

La célula en cayado neutrófila, también neutrófilo no segmentado, posee un núcleo en forma de herradura y un citoplasma con abundancia de gránulos específicos pequeños de rojo a rosado.

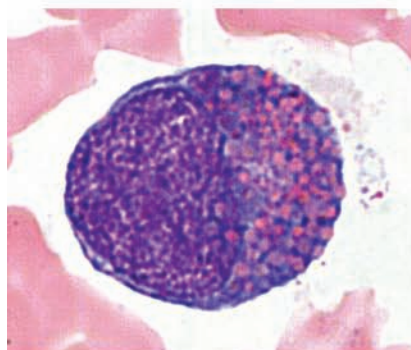
AG, gránulos azurófilos — **G,** aparato de Golgi — **N,** nucléolos

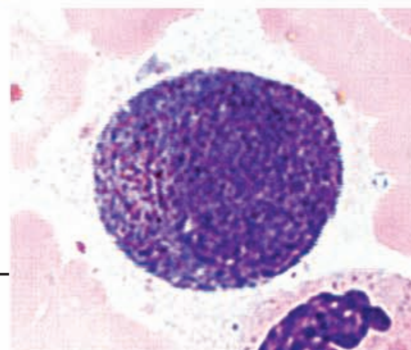


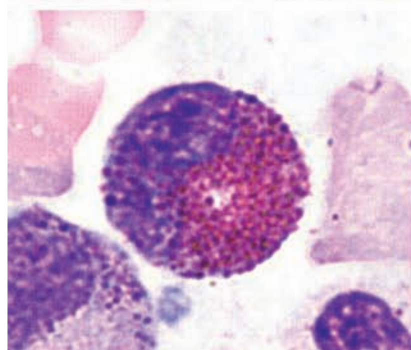
Mieloblasto

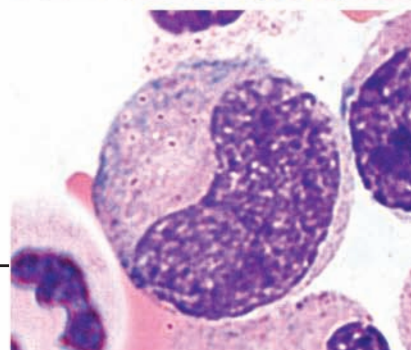


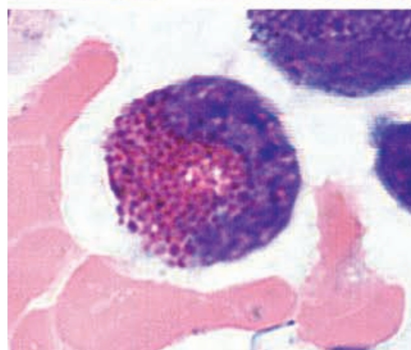
Promielocito

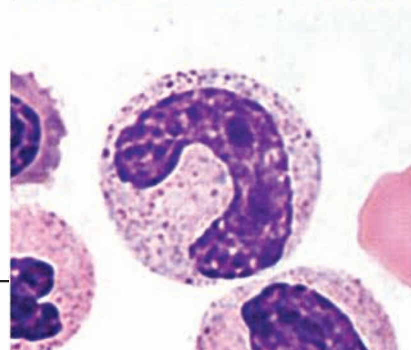

Mielocito eosinófilo


Mielocito neutrófilo


Metamielocito eosinófilo

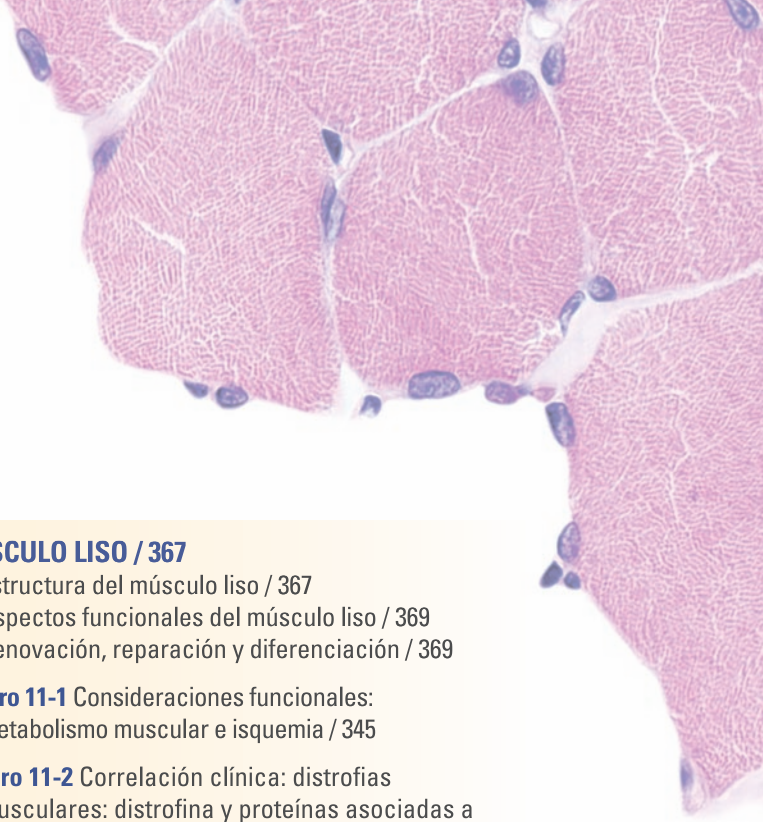

Metamielocito neutrófilo


Célula en cayado


Célula en cayado neutrófila

11

Tejido muscular





GENERALIDADES Y CLASIFICACIÓN DEL MÚSCULO

El **tejido muscular** tiene a su cargo el movimiento del cuerpo y de sus partes, y los cambios en el tamaño y la forma de los órganos internos. Este tejido se caracteriza por cúmulos de células alargadas especializadas dispuestas en haces paralelos que cumplen la función principal de **contracción** (fig. 11-1).

La interacción del miofilamento es la causa de la contracción de las células musculares.

Dos tipos de **miofilamentos** están asociados con la contracción celular.

- **Filamentos delgados** (6 nm a 8 nm de diámetro, 1,0 μm de largo) están compuestos principalmente por la proteína **actina**. Cada filamento delgado de actina filamentosa (**actina F**) es un polímero formado sobre todo por moléculas de actina globular (**actina G**).
- **Filamentos gruesos** (~15 nm de diámetro, 1,5 μm de largo) están compuestos principalmente por la proteína **miosina II**. Cada filamento grueso consiste en 200 a 300 moléculas de miosina II. Las largas porciones de la cola en forma de varilla de cada molécula se aglomeran de manera regular paralela pero escalonada, mientras que las partes correspondientes a las cabezas se proyectan hacia fuera según un patrón helicoidal regular.

Los dos tipos de miofilamentos ocupan la mayor parte del volumen citoplasmático, que en las células musculares también recibe el nombre de **sarcoplasma** (*gr. sarcos, carne; plássein, formar*). La actina y la miosina también están presentes en la mayoría de los otros tipos celulares (aunque en cantidades considerablemente menores), donde cumplen una función en las actividades celulares como la citocinesis, la exocitosis y la migración celular. En cambio, las células musculares contienen una gran cantidad de filamentos contráctiles alineados que utilizan con el único propósito de producir trabajo mecánico.

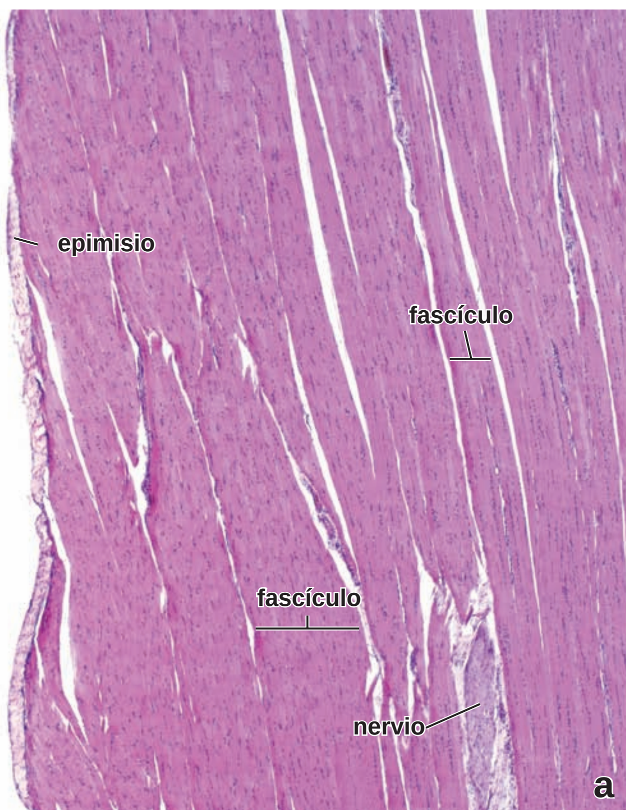
El músculo se clasifica de acuerdo con el aspecto de las células contráctiles.

Se reconocen dos tipos principales de músculo:

- **músculo estriado**, en el cual las células exhiben estriaciones transversales visibles con el microscopio electrónico y
- **músculo liso**, en el cual las células no exhiben estriaciones transversales.

El tejido muscular estriado puede, además, subclasificarse según su ubicación:

- El **músculo esquelético** se fija al hueso y es responsable por el movimiento de los esqueletos axial y apendicular y del mantenimiento de la posición y postura corporal. Ade-



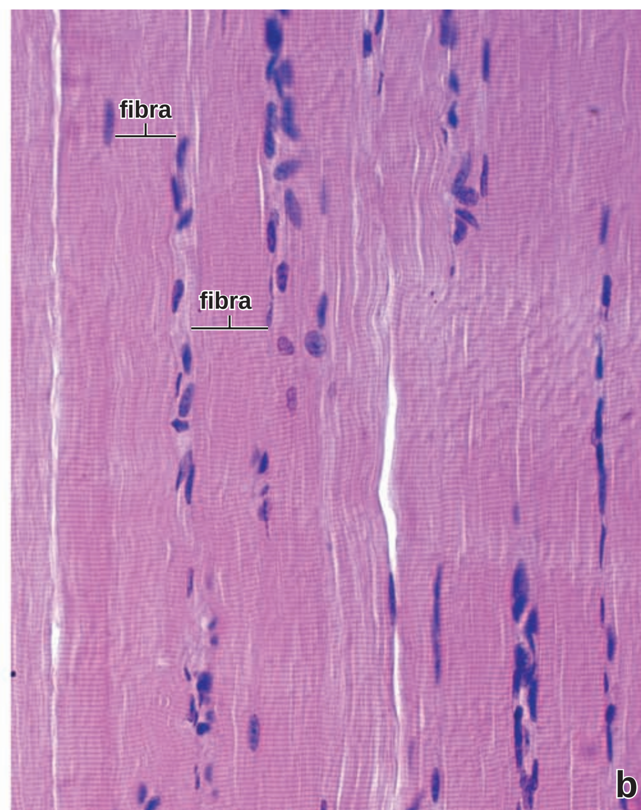


FIGURA 11-1 ▲ Fotomicrografía de tejido muscular esquelético. a. Esta fotomicrografía de poco aumento muestra un corte longitudinal de tejido muscular esquelético. Las fibras musculares (células) se disponen en fascículos paralelos, su orientación es vertical y la longitud de cada fibra es tal que se extiende más allá de los *bordes superior e inferior* de la fotomicrografía. Los fascículos parecen tener diferentes espesores. Esto es más que nada un reflejo del plano de corte a través del músculo. Obsérvese a la *izquierda* el epimisio, la vaina de tejido conjuntivo denso que rodea el músculo. 160 X. **b.** Con más aumento, las estriaciones transversales de las fibras musculares se observan con facilidad. Los núcleos de las fibras de músculo esquelético están ubicados en el citoplasma justo debajo de la membrana plasmática. 360 X.

más, los músculos esqueléticos del ojo (músculos oculares extrínsecos) ejecutan el movimiento ocular preciso.

- El **músculo estriado visceral** es morfológicamente idéntico al músculo esquelético pero está restringido a los tejidos blandos, a saber, la lengua, la faringe, la parte lumbar del diafragma y la parte superior del esófago. Estos músculos tienen un rol esencial en el habla, la respiración y la deglución.
- El **músculo cardíaco** es un tipo de músculo estriado que se encuentra en la pared del corazón y en la desembocadura de las venas grandes que llegan a este órgano.

Las estriaciones transversales en el músculo estriado se producen en gran parte por una disposición intracitoplasmática específica de los miofilamentos delgados y gruesos. Esta disposición es la misma en todos los tipos de células musculares estriadas. Las diferencias principales entre las células musculares esqueléticas y las células musculares cardíacas están en su tamaño, forma y organización relativa entre ellas.

Las células musculares lisas no exhiben estriaciones transversales debido a que los miofilamentos no alcanzan el mismo grado de orden en su distribución. Además, los miofilamentos que contienen miosina en el músculo liso son muy lábiles. El músculo liso se limita a las vísceras y al sistema vascular, a los músculos erectores del pelo en la piel y a los músculos intrínsecos del ojo.



MÚSCULO ESQUELÉTICO

Una célula del músculo esquelético es un sincitio multinucleado.

En el músculo esquelético, cada célula muscular, más comúnmente llamada **fibra muscular,** es en realidad un **sincitio** multinucleado. Una fibra muscular se forma durante el desarrollo por la fusión de pequeñas células musculares individuales denominadas **mioblastos** (ver pág. 359). Cuando se observa en un corte transversal, la fibra muscular multinucleada madura revela una forma poligonal con un diámetro de 10 μm a 100 μm (lámina 21, pág. 373). Su longitud varía desde casi un metro, como en el músculo sartorio del miembro inferior, hasta unos pocos milímetros, como en el músculo estapedio del oído medio. (*Nota:* no debe confundirse una fibra muscular con una fibra del tejido conjuntivo; las fibras musculares son células del músculo esquelético, mientras que las fibras del tejido conjuntivo son productos extracelulares de las células de este tejido.)

Los núcleos de la fibra muscular esquelética están ubicados en el citoplasma justo debajo de la membrana plasmática, también denominada **sarcolema**, que está compuesto por la membrana plasmática de la célula muscular, su lámina externa y la lámina reticular que la rodea.

El músculo esquelético consiste en fibras musculares estriadas que se mantienen juntas por el tejido conjuntivo.

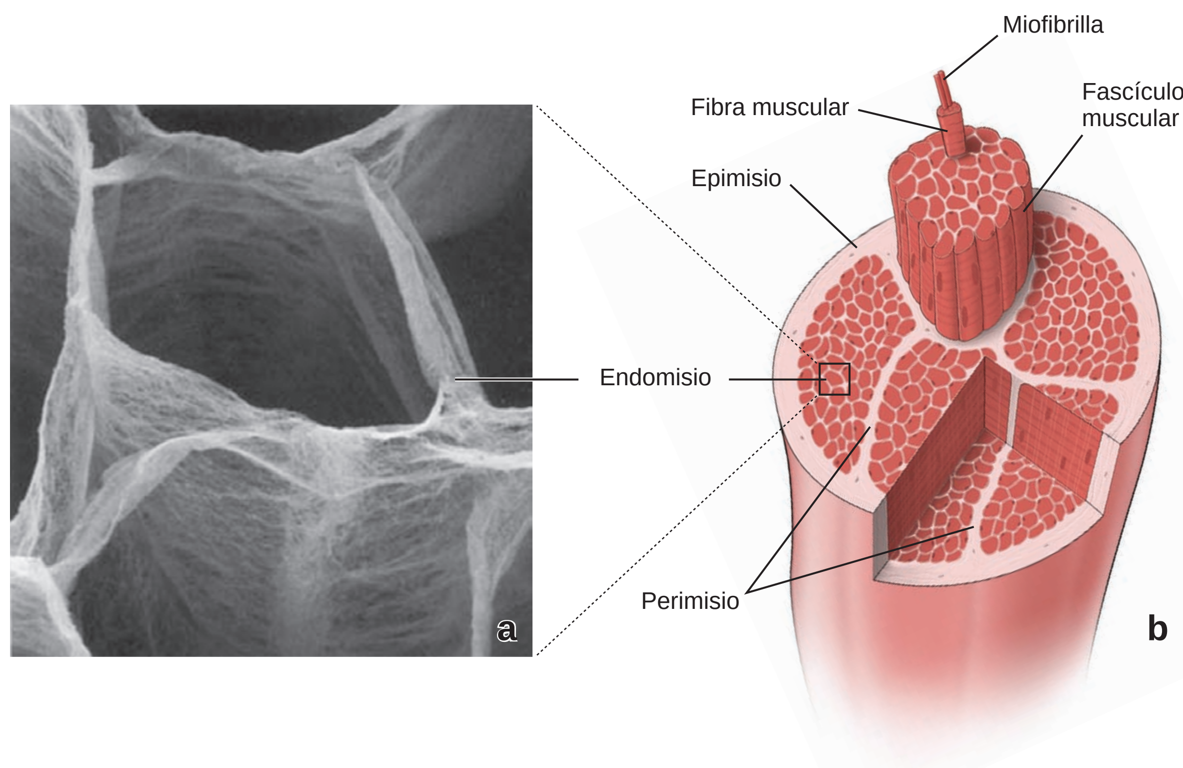


FIGURA 11-2 ▲ **Organización general del músculo esquelético. a.** Esta fotomicrografía electrónica de barrido con criofractura de un tejido conjuntivo intramuscular, se obtuvo de un músculo semitendinoso bovino. La muestra se fijó con la técnica de rutina para el MEB y después se trató con hidróxido de sodio de acuerdo con el método de maceración celular para remover las células musculares. Obsérvese la delicada estructura de panal de abejas del endomisio alrededor de las células musculares individuales. 480 X. (Reimpreso con permiso de Nishimura T, Hattori A, Takahashi K. Structural changes in intramuscular connective tissue during the fattening of Japanese black cattle: effect of marbling on beef tenderization. J Anim Sci 1999;77:93–104.) **b.** Esta representación esquemática muestra la organización general del músculo esquelético y su relación con el tejido conjuntivo que lo rodea. Obsérvese la organización del endomisio, que rodea las células musculares individuales (fibras), el perimisio que rodea cada fascículo muscular y el epimisio, que rodea el músculo completo.

El tejido conjuntivo que rodea tanto a las fibras musculares individuales como a los haces de fibras musculares, es imprescindible para la transducción de fuerzas (fig. 11-2). En el extremo del músculo, el tejido conjuntivo continúa en la forma de un tendón o alguna otra estructura de fibras de colágeno que sirve para fijarlos, por lo general, a huesos. En el tejido conjuntivo hay abundancia de vasos sanguíneos y nervios.

El tejido conjuntivo asociado con músculo se designa de acuerdo con su relación con las fibras musculares:

- El **endomisio** es una capa delicada de fibras reticulares que rodea inmediatamente las fibras musculares individuales (v. fig. 11-2a). En el endomisio sólo se encuentran vasos sanguíneos de pequeño calibre y ramificaciones nerviosas muy finas, que transcurren en forma paralela a las fibras musculares.
- El **perimisio** es una capa de tejido conjuntivo más gruesa que rodea un grupo de fibras para formar un **haz** o **fascículo**. Los fascículos son unidades funcionales de fibras musculares que tienden a trabajar en conjunto para realizar una función específica. El perimisio presenta vasos sanguíneos grandes y nervios.
- El **epimisio** es la vaina de tejido conjuntivo denso que rodea todo el conjunto de fascículos que constituyen el músculo (v. fig. 11-1a). Los principales componentes de la irrigación y la inervación del músculo penetran el epimisio.

De acuerdo con su color *in vivo*, se identifican tres tipos de fibras musculares esqueléticas: rojas, blancas e intermedias.

Desde hace mucho tiempo se sabe que las fibras musculares esqueléticas *in vivo* difieren en su diámetro y en su color natural. Las diferencias de color no se observan en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E). Sin embargo, las reacciones histoquímicas basadas en la actividad enzimática oxidativa, específicamente las reacciones de la **succínico deshidrogenasa** y de la **nicotinamida adenina dinucleótido–tetrazolio (NADH-TR)**, confirman las observaciones en el tejido en fresco y revelan varios tipos de fibras musculares esqueléticas (fig. 11-3). La nomenclatura más obvia para describir estas diferencias es la división en fibras rojas, blancas e intermedias.

Las fibras musculares esqueléticas se caracterizan por la rapidez de contracción, la velocidad enzimática y la actividad metabólica.

La clasificación actual de las fibras musculares esqueléticas se basa en la **rapidez de contracción** y la **velocidad enzimática** de la reacción de la ATPasa miosínica de las fibras y el **perfil metabólico**. La rapidez de contracción determina la celeridad con la que la fibra puede contraerse y relajarse. La velocidad de reacción de la ATPasa de la miosina determina el ritmo con el que esta enzima es capaz de escindir moléculas de ATP durante el ciclo contráctil. El **perfil metabólico** indica la capacidad para producir ATP mediante la fosfori-

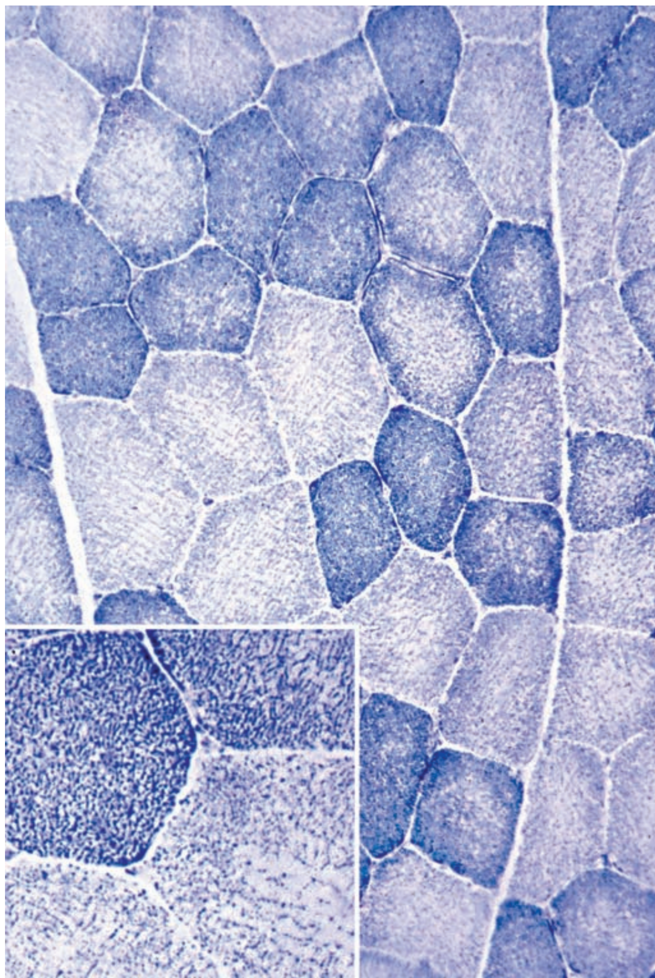


FIGURA 11-3 ▲ Corte transversal de fibras musculares esqueléticas. Este corte transversal de fibras musculares teñido con la reacción NADH-TR, muestra dos tipos de fibras. Las fibras musculares pequeñas y de tinción más oscura exhiben actividad enzimática oxidativa intensa y corresponden a fibras oxidativas lentas del tipo I. Las fibras más grandes y poco teñidas corresponden a las fibras glucolíticas rápidas de tipo IIb. 280 X. **Recuadro.** Porciones de los dos tipos de fibras con más aumento. La reacción también sirve para detectar las mitocondrias que contienen enzimas oxidativas. Los componentes contráctiles, es decir las miofibrillas, no se tiñen. 550 X. (preparado original, gentileza del Dr. Scott W. Ballinger).

lación oxidativa o la glucólisis. Las fibras caracterizadas por un metabolismo oxidativo contienen grandes cantidades de **mioglobina** y una mayor cantidad de mitocondrias, con sus complejos constitutivos de citocromos transportadores de electrones. La mioglobina es una pequeña proteína globular fijadora de oxígeno, de 17,8 kDa, que contiene una forma ferrosa de hierro (Fe^{+2}). Es muy semejante a la hemoglobina de los eritrocitos y se encuentra en cantidades variables en las fibras musculares. La función principal de la mioglobina es almacenar oxígeno en las fibras musculares, lo que proporciona una fuente eficaz para el metabolismo muscular. Las **lesiones traumáticas** producidas en el sistema osteomuscular (p. ej., lesiones por accidentes) causan la degradación (rabdomiólisis) y la liberación de **mioglobina** desde las células musculares lesionadas hacia la circulación. La mioglobina es eliminada de la circulación por los riñones. Sin embargo, grandes cantidades de mioglobina son tóxicas para el epitelio tubular renal, lo que puede causar una **insuficiencia renal** aguda. La detección de mioglobina en la sangre es una prueba sensible pero no específica para la lesión muscular.

Los tres tipos de fibras musculares esqueléticas son las fibras tipo I (oxidativas lentas), las fibras tipo IIa (glucolíticas oxidativas rápidas) y las fibras tipo IIb (glucolíticas rápidas).

Es común que en cualquier músculo esquelético dado se encuentren tres tipos de fibras; la proporción de cada tipo de fibra varía según la actividad funcional del músculo.

- Las **fibras tipo I** o **fibras oxidativas lentas** son fibras pequeñas que aparecen rojas en los especímenes frescos y contienen muchas mitocondrias y grandes cantidades de mioglobina y complejos de citocromo. Su concentración elevada de enzimas oxidativas mitocondriales se demuestran por la gran intensidad de tinción con las reacciones histoquímicas de la succínico deshidrogenasa y de la

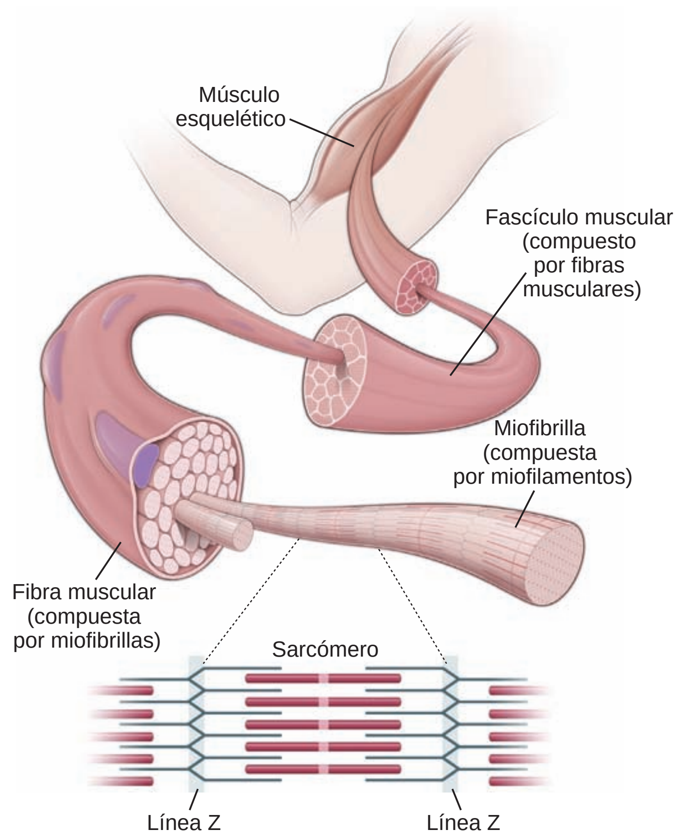


FIGURA 11-4 ▲ Organización del músculo esquelético. Un músculo esquelético consiste en haces de fibras musculares denominadas fascículos. A su vez, cada fascículo está compuesto por un conjunto de fibras musculares (células) alargadas. La fibra muscular consiste en una colección de unidades longitudinales, las miofibrillas, las que a su vez están compuestas por miofilamentos de dos tipos: filamentos gruesos (miosina) y filamentos delgados (actina). Los miofilamentos están organizados de un modo específico que le imparte a la miofibrilla y a la fibra un aspecto estriado (estriaciones transversales). La unidad funcional de la miofibrilla es el sarcómero, que se extiende en ambas direcciones, desde una línea Z hasta la siguiente. La banda A marca la extensión de los filamentos de miosina. Los filamentos de actina se extienden desde la línea Z hasta la región de la banda A, donde se interdigitan con los filamentos de miosina, como se ilustra en la figura.

NADH-TR, como ya se describió (v. fig. 11 -3). Las fibras tipo I son **unidades motoras de contracción lenta resistentes a la fatiga**. Estas fibras tienen gran resistencia a la fatiga aunque generan menos tensión que las otras fibras. La velocidad de reacción de la ATPasa miosínica es la más lenta de todas entre los tres tipos de fibras. Las fibras tipo I son típicas de los músculos de las extremidades de los mamíferos y del músculo pectoral de las aves migratorias. Más importante aún es que son las fibras principales de los músculos largos erectores de la columna en el dorso de los seres humanos, donde se adaptan particularmente a las contracciones prolongadas y lentas necesarias para mantener la postura erecta. Un alto porcentaje de estas fibras constituyen los músculos de los atletas de alta resistencia, como los corredores de maratones.

- Las **fibras tipo IIa** o **fibras glucolíticas oxidativas rápidas** son las fibras intermedias que se observan en el tejido fresco. Son de un tamaño mediano con muchas mitocondrias y un contenido alto de hemoglobina. A diferencia de las fibras tipo I, las fibras tipo IIa contienen grandes cantidades de glucógeno y son capaces de realizar la glucolisis anaeróbica. Constituyen las **unidades motoras de contracción rápida resistentes a la fatiga**, que generan un gran pico de tensión muscular. Entre los atletas que tienen un alto porcentaje de estas fibras glucolíticas oxidativas rápidas, se encuentran los corredores de 400 m y 800 m, los nadadores de distancias medias y los jugadores de hockey.
- Las **fibras tipo IIb** o **fibras glucolíticas rápidas** son fibras grandes que se ven de color rosa pálido en los especímenes en estado fresco y contienen menos mioglobina y menor cantidad de mitocondrias que las fibras de tipo I y de tipo IIa. Tienen una baja concentración de enzimas oxidativas pero exhiben una actividad enzimática anaeróbica alta y almacenan una cantidad considerable de glucógeno. Estas fibras integran las **unidades motoras de contracción rápida propensas a la fatiga** y generan un gran pico de tensión muscular. Su velocidad de reacción de ATPasa miosínica es la más rápida de todos los tipos de fibras. También se fatigan rápidamente a causa de la producción de ácido láctico. Por lo tanto, las fibras tipo IIb están adaptadas para la contracción rápida y los movimientos finos y precisos. Constituyen la mayor parte de las fibras de los músculos extrínsecos del ojo y los músculos que controlan los movimientos de los dedos. Estos músculos tienen una cantidad mayor de uniones neuromusculares que las fibras tipo I, lo que permite un control nervioso más preciso de los movimientos en estos músculos. Los corredores de distancias cortas, los levantadores de pesas y otros atletas de campo tienen un elevado porcentaje de fibras tipo IIb.

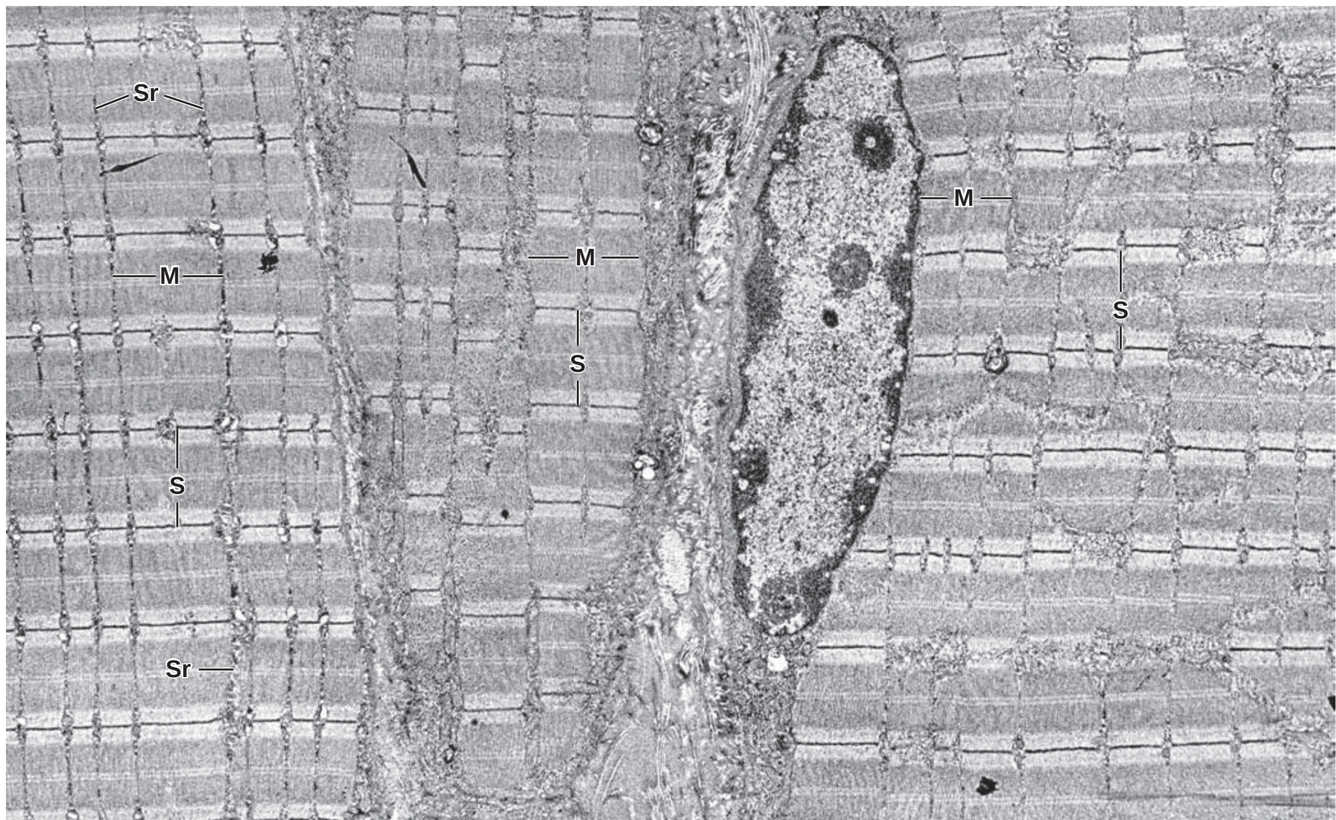


FIGURA 11-5 ▲ Fotomicrografía electrónica de la fibra muscular esquelética. Esta fotomicrografía electrónica de bajo aumento muestra la organización general de las fibras musculares esqueléticas. Aquí se incluyen pequeñas porciones de las tres fibras musculares seccionadas en sentido longitudinal. En la fibra muscular a la *derecha* se ve un núcleo periférico. Dos fibras, una en el *medio* y otra a la *izquierda*, contienen miofibrillas irregulares separadas por una fina capa de sarcoplasma (*Sr*) que las rodea. Cada segmento repetido de la miofibrilla entre las líneas Z contiguas es un sarcómero (*S*). El patrón de bandas transversales visible en esta fotomicrografía refleja la disposición, en registro, de las miofibrillas individuales (*M*); un patrón semejante encontrado en la miofibrilla refleja la disposición de los miofilamentos. Las características detalladas del sarcómero se muestran con más aumento en la figura 11-10a. La presencia de tejido conjuntivo en el espacio extracelular entre las fibras corresponde al endomisio del músculo. 6 500 X.

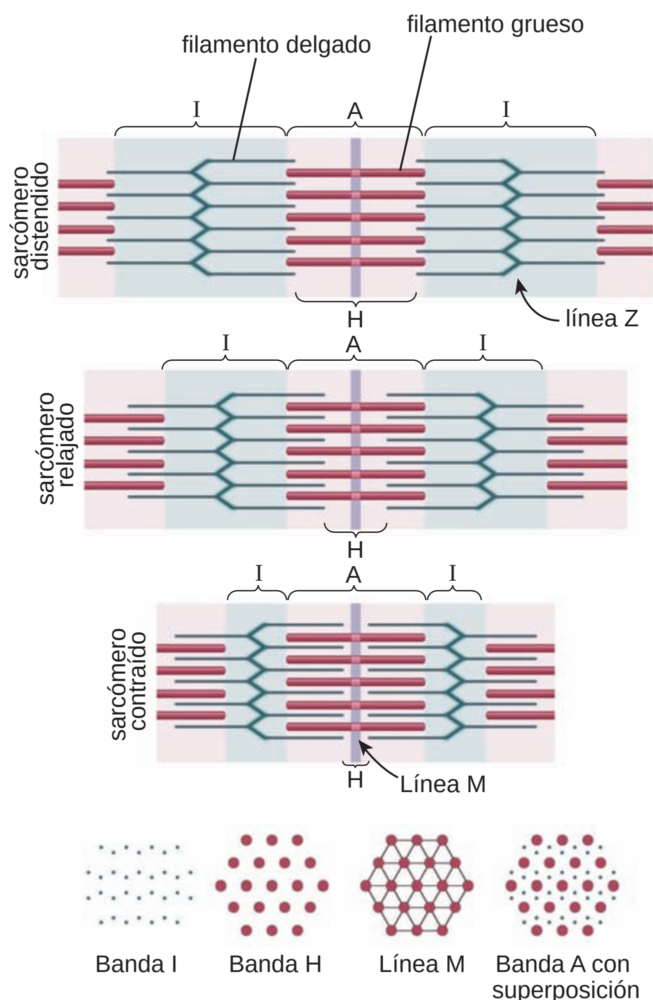


FIGURA 11-6 ▲ Sarcómeros en estados funcionales diferentes. En el estado relajado *(medio)*, la interdigitación de los filamentos delgados (actina) y gruesos (miosina) no está completa; las bandas H e I son relativamente amplias. En el estado contraído *(abajo),* la interdigitación de los filamentos delgados y gruesos se incrementa según el grado de contracción. En el estado distendido *(arriba),* los filamentos delgados y gruesos no interactúan y las bandas H e I son muy amplias. La longitud de la banda A siempre permanece igual y corresponde a la longitud de los filamentos gruesos, mientras que las longitudes de las bandas H e I cambian, nuevamente, en proporción al grado de relajación o contracción del sarcómero. También se muestran los cortes transversales a través de las diferentes regiones del sarcómero *(de izquierda a derecha):* a través de los filamentos delgados de la banda I; a través de los filamentos gruesos de la banda H; a través del centro de la banda A donde los filamentos gruesos contiguos se vinculan para formar la línea M; y a través de la banda A, donde los filamentos gruesos y delgados se superponen. Obsérvese que cada filamento grueso está dentro del centro de una formación hexagonal de filamentos delgados.

Miofibrillas y miofilamentos

La subunidad estructural y funcional de la fibra muscular es la miofibrilla.

Una **fibra muscular** está repleta de subunidades estructurales dispuestas longitudinalmente denominadas **miofibrillas** (fig. 11-4). Las miofibrillas son visibles en los preparados histológicos favorables y se ven mejor en los cortes transversales de las fibras musculares. En estos cortes, le imparten a la fibra un aspecto punteado. Las miofibrillas se extienden a lo largo de toda la célula muscular.

Las miofibrillas están compuestas por haces de miofilamentos.

Los **miofilamentos** son polímeros filamentosos individuales de miosina II (filamentos gruesos) y de activa y sus proteínas asociadas (filamentos delgados). Los miofilamentos son los verdaderos elementos contráctiles del músculo estriado. Los haces de miofilamentos que componen la miofibrilla están rodeados por un retículo endoplásmico liso (REL) bien desarrollado, también denominado **retículo sarcoplásmico**. Este retículo forma una red tubular muy bien organizada alrededor de los elementos contráctiles en todas las células musculares estriadas. Las mitocondrias y los depósitos de glucógeno se localizan entre las miofibrillas en asociación con el REL.

Las estriaciones transversales son la principal característica histológica del músculo estriado.

Las estriaciones transversales son evidentes en los preparados de cortes longitudinales de fibras musculares teñidas con

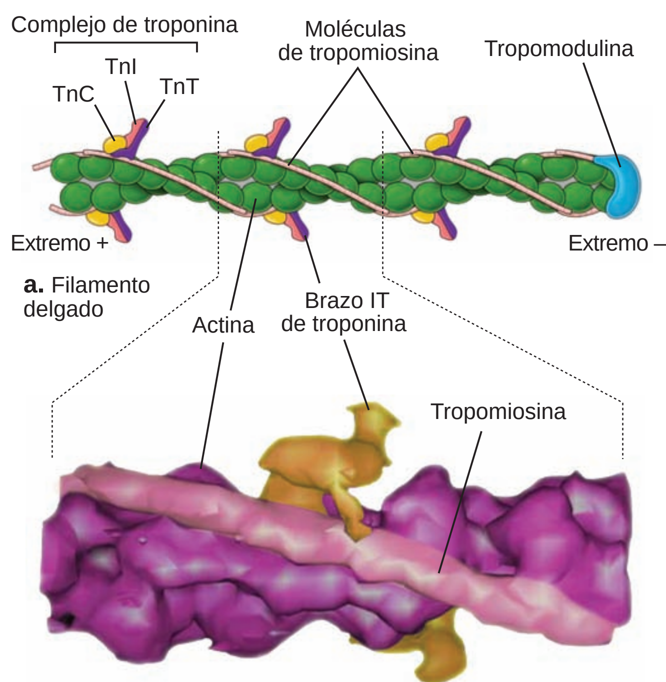


FIGURA 11-7 ▲ Filamento delgado de actina. a. El filamento delgado está compuesto principalmente por dos hebras de filamentos de actina (actina-F) que se enroscan en forma de hélice. Cada molécula de actina contiene sitios de fijación para la miosina, la que es bloqueada físicamente por la tropomiosina para evitar la contracción muscular. El complejo de troponina es una proteína reguladora clave. Su componente TnC fija el calcio. Esto inicia un cambio de configuración en el complejo de troponina, cuyo resultado es la reposición de la tropomiosina y de la troponina fuera de los sitios de fijación de las moléculas de actina. **b.** Esta reconstrucción tridimensional de un segmento estirado de 10 moléculas de actina de un filamento delgado, se basa en las estructuras cristalinas de la actina, tropomiosina y troponina, filtrada con una resolución de 25 Å. Obsérvense la forma asimétrica de la molécula de troponina con su brazo IT extendido y la tropomiosina bastoniforme alargada. (Reimpreso con autorización de Pirani A, Xu C, Hatch V, Craig R, Tobacman LS, Lehman W. *Single particle analysis of relaxed and activated muscle thin filaments.* J Mol Biol 2005;346:761–772).

CUADRO 11-1 Consideraciones funcionales: metabolismo muscular e isquemia

Como todas las células, las células musculares dependen de la fuente de energía contenida en los enlaces de fosfato de alta energía del ATP y de la fosfocreatina. La energía almacenada en estos enlaces de fosfato de alta energía proviene del metabolismo de los **ácidos grasos** y la **glucosa**. La glucosa es el sustrato metabólico primario en el músculo en contracción activa. Deriva de la circulación general como así también de la degradación del glucógeno, que en general se almacena en el citoplasma de la fibra muscular. Hasta el 1 % del peso seco de los músculos esquelético y cardíaco podría ser glucógeno.

En los músculos de contracción rápida, como los de los miembros inferiores al correr o los músculos extrínsecos del ojo, la mayor parte de la energía para la contracción proviene de la glucólisis anaeróbica del glucógeno almacenado. El aumento de los metabolitos intermedios desde esta vía, en particular el ácido láctico, puede producir un déficit de oxígeno que causa dolor isquémico (calambres) en casos de esfuerzo muscular extremo.

La mayor parte de la energía utilizada por el músculo para recuperarse de la contracción o por el músculo en reposo deriva de la fosforilación oxidativa. Este proceso sigue de cerca la **β** oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria que libera dos fragmentos de carbono. El oxígeno necesario para la fosforilación oxidativa y otras reacciones metabólicas proviene de la hemoglobina en los eritrocitos circulantes y del oxígeno unido a la mioglobina en las células musculares.

H&E. También pueden verse en preparados de fibras musculares vivas sin tinción, examinadas con los microscopios de contraste de fase o de polarización, en los cuales aparecen como bandas claras y oscuras alternadas. Estas bandas se denominan **banda A** y **banda I** (v. fig. 11-4).

En el microscopio de polarización, las bandas oscuras son **birrefringentes** (es decir, alteran la luz polarizada en dos planos). Por lo tanto, las bandas oscuras, al ser doblemente refráctiles, son **anisotrópicas** y reciben el nombre de **banda A.** Las bandas claras son **monorrefringentes** (es decir, no alteran el plano de luz polarizada). Por consiguiente, son **isotrópicas** y reciben el nombre de **banda I**.

Tanto las bandas A como las bandas I están divididas en dos partes por regiones estrechas de densidad contrastante (v. fig. 11-4). La banda I clara está dividida en dos por una línea densa, la **línea Z,** también llamada **disco Z** (*del alemán zwischenscheibe*, disco intermedio). La banda A oscura está dividida por una región menos densa, o clara, denominada **banda H** [*del alemán hell,* luz]. Además, en la mitad de la banda H clara se observa una fina línea densa denominada **línea M** [*del alemán mitte,* medio]. La línea M se demuestra mejor en las fotomicrografías electrónicas (fig. 11-5), aunque en preparados óptimos teñidos con H&E se puede detectar con el microscopio óptico.

Como ya se mencionó, el patrón de bandas transversales del músculo estriado se debe a la disposición de los dos tipos de miofilamentos. Para comprender el mecanismo de contracción, este patrón de bandas debe considerarse en términos funcionales.

La unidad funcional de la miofibrilla es el sarcómero, el segmento de la miofibrilla ubicado entre dos líneas Z adyacentes.

El **sarcómero** es la unidad contráctil básica del músculo estriado. Es la porción de una miofibrilla entre dos líneas Z adyacentes. Un sarcómero mide de 2 μm a 3 μm en el músculo relajado de un mamífero. Puede distenderse a más de 4 μm y durante la contracción extrema puede reducirse hasta a 1 μm (fig. 11-6). La célula muscular completa exhibe estriaciones transversales debido a que los sarcómeros de las miofibrillas contiguas están "en registro" (es decir, hay una coincidencia precisa entre las bandas de una miofibrilla y la de sus vecinas).

La disposición de filamentos gruesos y delgados origina las diferencias de densidad que producen las estriaciones transversales de las miofibrillas.

Los **filamentos gruesos que contienen miosina** tienen un largo aproximado de 1,6 m y están restringidos a la porción central del sarcómero (es decir, la banda A). Los **filamentos**

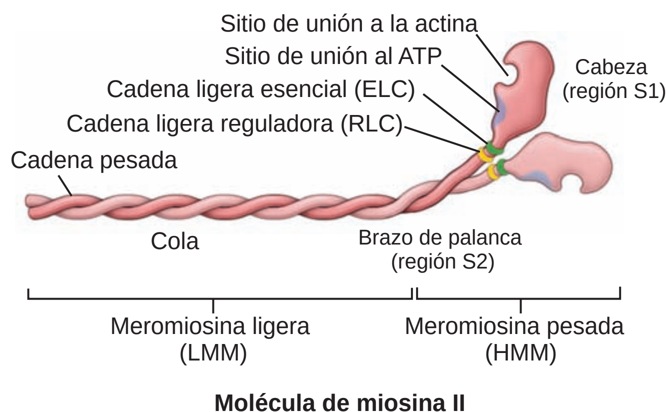


FIGURA 11-8 ▲ Representación esquemática de la molécula de miosina II. Una molécula completa de miosina tiene dos cabezas globulares (región S1), brazos de palanca (región S2) y una cola larga. Se caracteriza por la presencia de dos cadenas pesadas y dos pares de cadenas ligeras. Una subdivisión adicional de la molécula de miosina ocurre con la digestión enzimática de la miosina por dos proteasas, la α-quimotripsina y papaína. La escisión enzimática con α-quimotripsina produce fragmentos semejantes a colas largas denominados *meromiosina ligera (LMM)* y *meromiosina pesada (HMM),* las que pueden escindirse aún más con la papaína en las regiones de la cabeza (S1) y de los brazos de palanca (S2). La cabeza contiene tanto sitios de unión al ATP, que expresa la actividad de ATPasa, como sitios de unión a la actina.

delgados que contienen actina se fijan a la línea Z y se extienden dentro de la línea A hacia el borde de la banda H. Las porciones de dos sarcómeros, en cada lado de la línea Z, constituyen la banda I y contienen sólo filamentos delgados. En un corte longitudinal de un sarcómero, la línea Z aparece como una estructura de zigzag, con material de matriz, llamado matriz del disco Z, que divide a la mitad la línea zigzagueante. La línea Z y su material de matriz sujetan los filamentos delgados de sarcómeros contiguos a los ángulos del zigzag a través de la **α-actinina**, una proteína fijadora de actina. La matriz Z incluye una gran cantidad de proteínas (p. ej., teletonina, talina, desmina, miotilina, filamina C) que sujetan las líneas Z a las miofibrillas vecinas y a la membrana celular contigua (v. fig. 11-4 y 11-6).

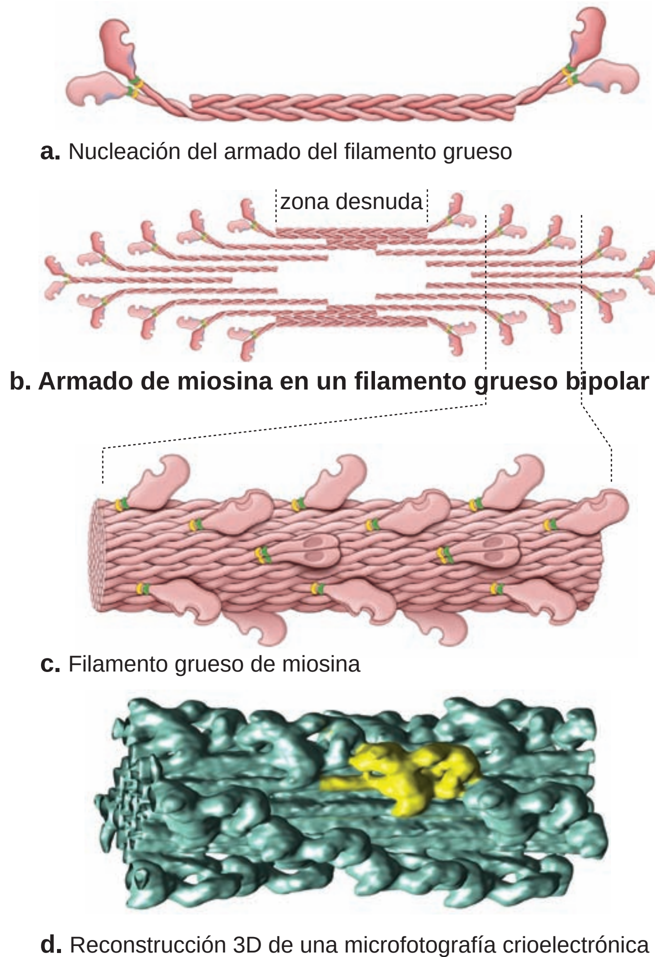


FIGURA 11-9 ▲ Nucleación, armado y estructura de un filamento grueso bipolar de miosina. a. El armado del filamento grueso se inicia con dos colas de moléculas de miosina que se fijan juntas en un modo antiparalelo (cola con cola). **b.** El diagrama muestra el armado adicional de las moléculas de miosina en un filamento grueso bipolar. Las cabezas de miosina apuntan hacia afuera desde la zona desnuda, la que carece de cabezas de miosina. Obsérvese que las colas de miosina en la zona desnuda se organizan en forma paralela y antiparalela, pero en la porción distal del filamento se superponen sólo de un modo paralelo. **c.** Diagrama de un corte de un filamento grueso bipolar de miosina. Nótese la disposición espiralada de las cabezas de miosina. **d.** Reconstrucción tridimensional de un filamento grueso criohidratado de tarántula, filtrado a una resolución de 2 nm. Muestra varias cabezas de miosina (una ilustrada en *amarillo*) y las colas de las moléculas de miosina en una disposición paralela. (Reimpreso con autorización de Alamo L, Wriggers W, Pinto A, Bártoli F, Salazar L, Zhao FQ, Craig R, Padrón R. *Three-dimensional reconstruction of tarantula myosin filaments sug- gests how phosphorylation may regulate myosin activity*. J Mol Biol 2008;384:780–975).

El filamento delgado consiste principalmente en moléculas de actina polimerizadas acopladas con proteínas reguladoras y otras proteínas asociadas al filamento delgado que se enroscan juntas.

Un **filamento delgado** normal tiene un diámetro de 5 nm a 6 nm y consiste en una hélice de doble hebra de monómeros de actina polimerizada (fig. 11-7). Cada filamento delgado está calibrado a aproximadamente 1,0 µm a 1,3 µm de longitud, según el tipo muscular. Las dos proteínas reguladoras importantes en los músculos estriados, la tropomiosina y la troponina, se enroscan con dos hebras de actina. Otras proteínas asociadas al filamento delgado incluyen la tropomodulina y la nebulina.

- La **actina G** es una molécula pequeña de 42 kDa que se polimeriza para formar una hélice de doble hebra, llamado filamento de actina F. Estos filamentos de actina son polares. Todas las moléculas de actina G están orientadas en la misma dirección. El extremo positivo (barbado) de cada filamento está unido a la línea Z por la α-actinina con la asistencia de la nebulina. El extremo negativo (puntiagudo) se extiende hacia la línea M y está protegido por la tropomodulina, una proteína formadora de casquetes (ver fig. 11-7). Cada molécula de actina G del filamento delgado tiene un sitio de unión para la miosina, la cual en una etapa de reposo está protegida por la molécula de tropomiosina.
- La **tropomiosina** es una proteína de 64 kDa que también consiste en una doble hélice de dos polipéptidos. Forma filamentos que se ubican en el surco que hay entre las moléculas de actina F en el filamento delgado. En el músculo en reposo, la tropomiosina y su proteína reguladora, el complejo de troponina, ocultan el sitio de unión a la miosina que hay en la molécula de actina.
- La **troponina** consiste en un complejo de tres subunidades globulares. Cada molécula de tropomiosina contiene un complejo de troponina. La troponina C (TnC) es la subunidad más pequeña del complejo de troponina (18 kDa). Fija Ca^{2+}, un fenómeno esencial para el inicio de la contracción. La troponina T (TnT), una subunidad de 30 kDa, se une a la tropomiosina, que fija el complejo de troponina. La troponina I (TnI), también una subunidad de 30 kDa, se fija a la actina e inhibe, así, la interacción entre la miosina y la actina. Las subunidades TnT y TnI se unen para formar un brazo IT asimétrico, que es visible en una reconstrucción tridimensional del complejo de troponina (v. fig. 11-7).
- La **tropomodulina** es una proteína de fijadora de actina de ~40 kDa que se une al extremo libre (negativo) del filamento delgado. Esta proteína formadora de casquetes de actina, mantiene y regula la longitud del filamento de actina en el sarcómero. Las variaciones en la longitud del filamento delgado (como aquellas en las fibras musculares tipo I y tipo IIb) afectan la relación tensión- longitud durante la contracción muscular y, por lo tanto, influye sobre las propiedades fisiológicas del músculo.



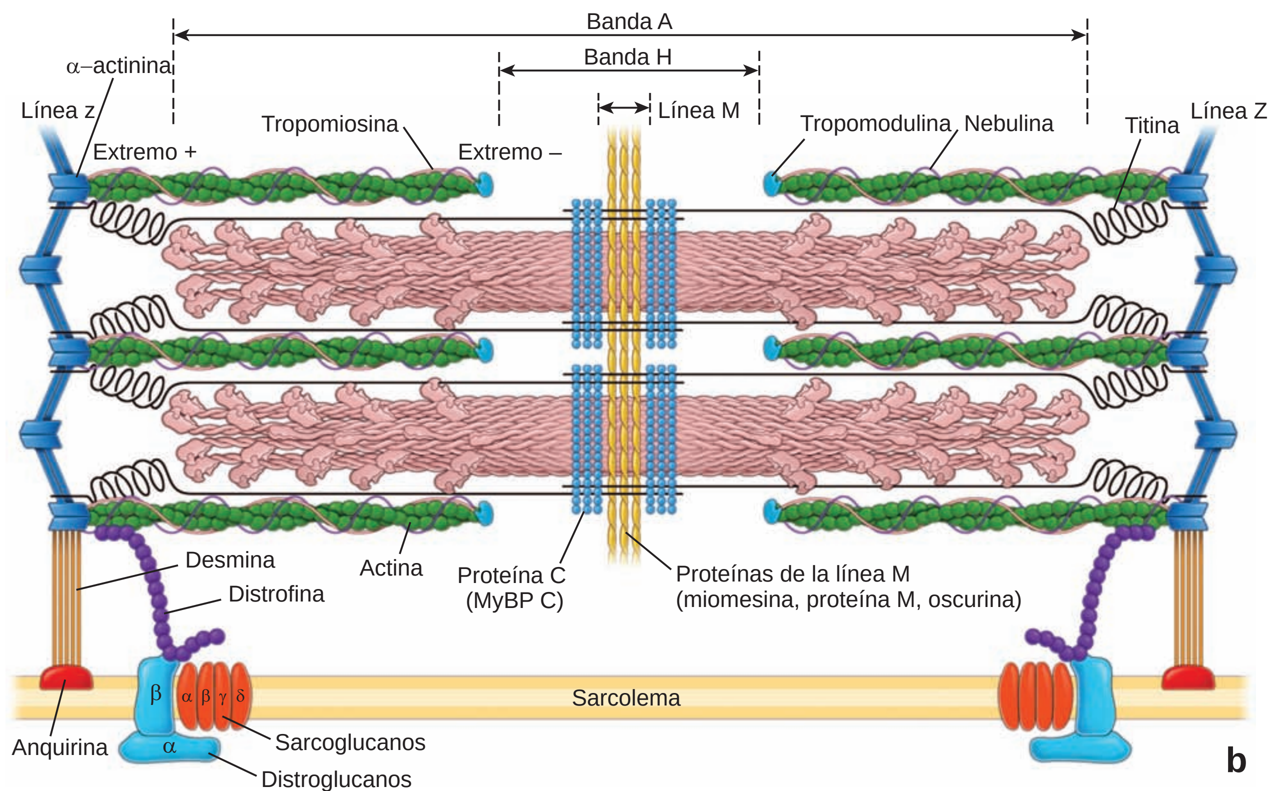


FIGURA 11-10 ▲ Fotomicrografía electrónica del músculo esquelético y la correspondiente estructura molecular de un sarcómero. a. Esta fotomicrografía electrónica con gran aumento, muestra un corte longitudinal de las miofibrillas. La banda I, la que es seccionada en dos mitades iguales por la línea Z, está compuesta por filamentos delgados (actina), apenas visibles. Están adheridos a la línea Z y se extienden a través de la banda I hacia la banda A. Los filamentos gruesos, compuestos por miosina, ocupan toda la longitud de la banda A. Obsérvese que en la banda A hay bandas y líneas adicionales. Una de ellas, la línea M, se ve en el medio de la banda A; otra, la banda H menos electrodensa, está formada sólo por filamentos gruesos. Las partes laterales de la banda A son más electrodensas y corresponden a las regiones en donde los filamentos delgados se interdigitan con los filamentos gruesos. 35 000 X. **b.** Diagrama que ilustra la distribución de los miofilamentos y las proteínas accesorias dentro de un sarcómero. Las proteínas accesorias son la titina, una molécula grande y elástica que fija los filamentos gruesos (de miosina) a la línea Z; la α-actinina, que agrupa filamentos delgados (de actina) en formaciones paralelas y los fija a la línea Z; la nebulina, una proteína inelástica, alargada unida a las líneas Z que se enrosca alrededor de los filamentos delgados y ayuda a la α-actinina a fijarlos a las líneas Z; la tropomodulina, una proteína de coronación (de casquete) de la actina que mantiene y regula la longitud de los filamentos delgados; la tropomiosina, que estabiliza los filamentos delgados y, junto con la troponina, regula la unión de los iones de calcio; las proteínas de la línea M (miomesina, proteína M, oscurina), que mantienen los filamentos gruesos en coincidencia con la línea M; la proteína C fijadora de miosina, que contribuye al ensamble normal de los filamentos gruesos e interactúa con la titina y dos proteínas (la desmina y la distrofina) que fijan los sarcómeros en la membrana plasmática. Las interacciones de estas proteínas mantienen la alineación precisa de los filamentos delgados y gruesos en el sarcómero y la alineación de los sarcómeros dentro de la célula.

CUADRO 11-2 Correlación clínica: distrofias musculares, distrofina y proteínas asociadas a la distrofina

La **distrofina** es una proteína del citoesqueleto bastoniforme con una cabeza corta y una cola larga que se localiza justo debajo de la membrana de la célula muscular esquelética. La actina F se une a la porción final de la cola. Dos grupos de proteínas de transmembrana, α- y β- distroglucanos y α-, β-, γy-, y δ- sarcoglucanos, participan en un **complejo distrofina–glucoproteína** que vincula la distrofina con las proteínas de la matriz extracelular, la laminina y la agrina. Los distroglucanos forman el verdadero enlace entre la distrofina y la laminina; los sarcoglucanos simplemente están asociados con los distroglucanos en la membrana. La distribución de la distrofina en las personas sanas se visualiza con el uso métodos de inmunotinción (fig. C11-2.1).

Varias formas de distrofia muscular se atribuyen a mutaciones de genes individuales que codifican proteínas del complejo distrofina-glucoproteína. La **distrofia muscular de Duchenne (DMD)** y **la distrofia muscular de Becker (BMD)** están asociadas con las mutaciones que afectan la expresión de la distrofina (fig. R11-2.2); diferentes formas de **distrofia muscular de cinturas de los miembros (LGMD)** son causadas por mutaciones en genes encontrados en el brazo corto del cromosoma X que codifican los cuatro diferentes sarcoglucanos y otra forma de **distrofia muscular congénita (CMD)** es causada por una mutación en el gen que codifica la cadena α2 de la laminina muscular. Investigaciones recientes han caracterizado con éxito el gen de la distrofina y sus productos. Los casos de DMD, en su mayor parte, se deben a una frecuencia elevada de deleciones génicas que crean desviaciones del marco de lectura y cuya consecuencia es la ausencia de distrofina en las fibras musculares afectadas. Este hallazgo en las personas afectadas abrió el camino para el estudio genético directo y el diagnóstico prenatal.

Debido a su herencia como un rasgo recesivo ligado al cromosoma X, la DMD afecta principalmente a niños varones (se calcula una incidencia mundial de 1 cada 3 500 niños). La DMD comienza entre los 3 y los 5 años de edad y progresa con rapidez. La mayor parte de los niños afectados pierden la capacidad de caminar a los 12 años y deben usar respirador mecánico a los 20 años para sobrevivir. La distrofia muscular de Becker es similar a la de Duchenne excepto que progresa un ritmo mucho más lento. Los síntomas suelen aparecer a los 12 años de edad y el promedio de edad en que se pierde la capacidad para caminar está entre los 25 y 30 años. Hasta el momento, no se conoce cura para las distrofias musculares y los tratamientos disponibles están enfocados en controlar los síntomas para maximizar la calidad de vida. Los esfuerzos intensivos de la investigación tienen como objetivo la implementación de la terapia génica en el tratamiento de los pacientes afectados. Un método conduciría al reemplazo de los genes de distrofina defectuosos dentro de las células musculares. Para lograr esta meta, necesitan desarrollarse formas de virus por ingeniería especializada que transporten genes "normales", infectar las células musculares e inducir la expresión de distrofina. El otro método que podría intentarse es el trasplante de células satélite "saludables" (células madre) que pueden dividirse y diferenciarse en células musculares normales. El tratamiento con células madre ha sido probado en animales de laboratorio con resultados prometedores.

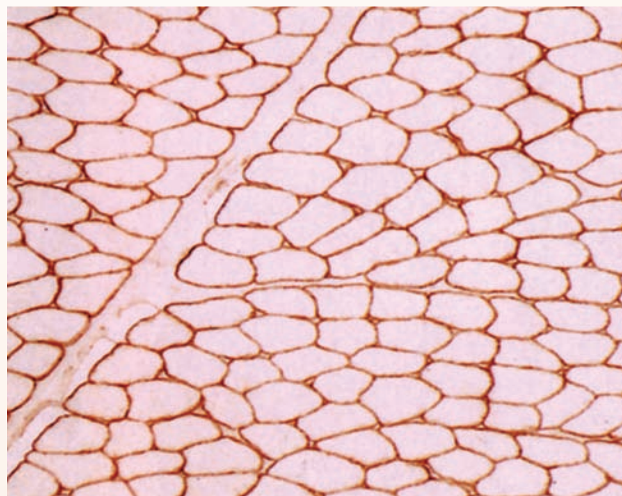


FIGURA C11-2.1 ▲ Distribución de la distrofina en el músculo esquelético humano. Este corte transversal de fibras musculares esqueléticas de una persona sana, se inmunotiñó con un anticuerpo policlonal de cabra contra la distrofina mediante el uso del método de inmunoperoxidasa. Dado que la distrofina y los complejos distrofina–glucoproteína asociados conectan el citoesqueleto muscular con la matriz extracelular circundante a través de la membrana celular, la localización de la distrofina delinea la membrana celular. Nótese la forma regular de las células musculares esqueléticas y del patrón de distribución de distrofina. 480 X. (Gentileza del Dr. Andrew G. Engel.)

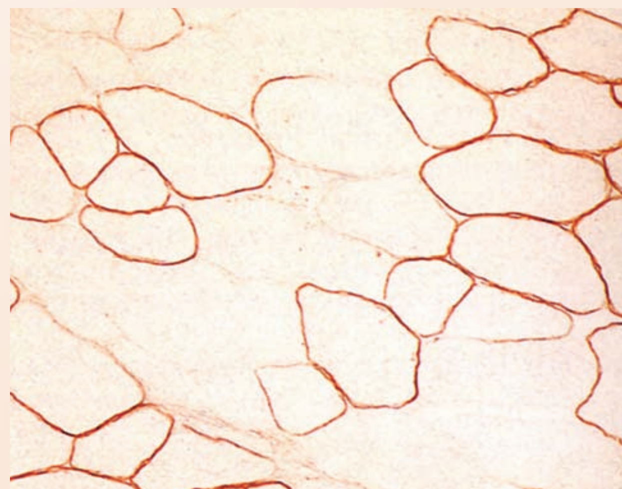


FIGURA C11-2.2 ▲ Distribución de la distrofina en un paciente con distrofia muscular de Duchenne (DMD). Este corte transversal de músculo esquelético se obtuvo de un paciente con diagnóstico de DMD. La preparación del material fue similar al de la figura C11-2.1. Compárese el patrón y la intensidad de la distribución de la distrofina dentro de las fibras musculares afectadas con las la persona sana. Este músculo muestra signos de hipertrofia. Algunas fibras no tienen expresión alguna de distrofina; otras continúan expresando niveles variables de distrofina. 480 X. (Gentileza del Dr. Andrew G. Engel.)

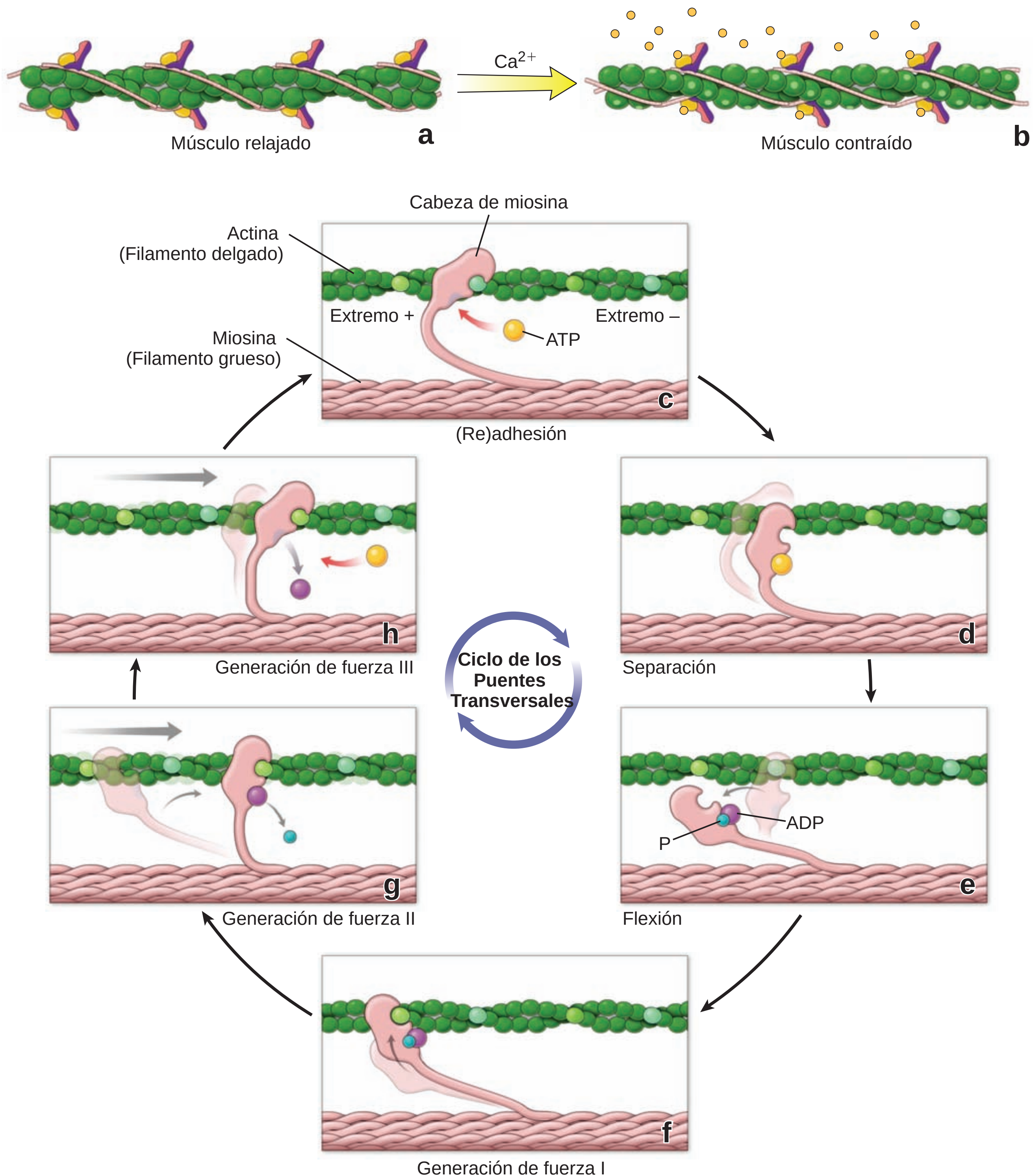


FIGURA 11-11 ▲ Ciclo de los puentes transversales de actomiosina. Para una descripción más detallada de este ciclo, referirse al texto del capítulo que corresponde a cada etapa representada. **a.** y **b.** Sólo se muestran los complejos de tropomiosina y de troponina para mayor claridad. **c–h.** El filamento delgado se muestra sin las proteínas accesorias de actina. *ATP*, adenosina trifosfato; *ADP*, adenosina difosfato; *P*, fosfato inorgánico.

- La nebulina es una proteína alargada, no elástica, de 600 kDa unida a las líneas Z, que abarca la mayor parte del filamento delgado, excepto por su extremo negativo puntiagudo. La nebulina actúa como una "regla molecular" para la longitud del filamento delgado debido a que el peso molecular de las diferentes isoformas de nebulina se correlaciona con la longitud de los filamentos delgados durante el desarrollo muscular. Además, la nebulina añade estabilidad a los filamentos delgados sujetos por la α-actinina a las líneas Z.

El filamento grueso está compuesto principalmente por moléculas de miosina.

El componente principal de los **filamentos gruesos** es la miosina II, un miembro de la superfamilia miosina de proteínas motoras que produce motilidad por la interacción cí-

clica con las subunidades de actina en el músculo estriado. Este ciclo de puentes transversales de actomiosina hace que los filamentos gruesos y delgados se deslicen uno sobre otro, produciendo movimiento.

La **miosina II**, una proteína motora larga asociada a actina, con forma de varilla, de 510 kDa, es un dímero compuesto por dos **cadenas polipeptídicas pesadas** (222 kDa cada una) y cuatro **cadenas ligeras**. La miosina tiene dos cabezas globulares (región S1) conectadas por brazos de palanca (región S2) con una larga cola (fig. 11-8). Cada monómero de miosina contiene una **cadena ligera esencial (ELC)** de 18 kDa y una **cadena ligera reguladora (RLC)** de 2 kDa, que se envuelven alrededor del brazo de palanca justo debajo de la cabeza de miosina (v. fig. 11-8). La cadena ligera reguladora estabiliza el brazo de palanca. La interacción entre las cadenas pesadas y ligeras determina la velocidad y la fuerza de la contracción muscular. Cada cabeza globular representa un **dominio motor** de cadena pesada que se proyecta en un ángulo aproximadamente recto en uno de los extremos de la molécula de miosina. La cabeza de miosina tiene **dos sitios de unión específicos**, uno para el ATP con la **actividad ATPasa** y otro para la actina. La digestión enzimática de la miosina produce dos fragmentos, una meromiosina pesada (HMM) y otra meromiosina ligera (LMM). La HMM está formada por las cabezas, los brazos de palanca y ambos pares de cadenas ligeras, mientras que la LMM está formada por la cola (v. fig. 11-8). Las moléculas de miosina en el músculo estriado, se agrupan cola con cola para formar **filamentos gruesos bipolares de miosina**. Los segmentos de la cola se superponen de modo tal que las cabezas globulares se proyectan desde el filamento grueso (fig. 11-9). La "zona desnuda" en el medio del filamento no presenta proyecciones globulares. Los filamentos gruesos están conectados entre sí en sus zonas desnudas por una familia de proteínas de la línea M (fig. 11-10).

Las proteínas accesorias mantienen la alineación precisa de los filamentos delgados y gruesos dentro del sarcómero.

Para mantener la eficiencia y la velocidad de la contracción muscular, tanto los filamentos delgados como los gruesos en cada miofibrilla, deben estar alineados en forma precisa y mantener una distancia óptima unos de otros. Las proteínas conocidas como **proteínas accesorias** son imprescindibles para la regulación del espaciado, la fijación y el alineamiento de los miofilamentos. Estos componentes estructurales proteicos de las fibrillas musculares esqueléticas, representan menos del 25 % de las proteínas totales de la fibra muscular. Estas proteínas incluyen las siguientes (v. también fig. 11-10):

- **Titina**, una proteína gigante (2 500 kDa) que abarca la mitad del sarcómero. La titina se extiende desde la línea Z y el filamento delgado en su terminal N hacia el filamento grueso y la línea M en su terminal C. Entre los filamentos gruesos y delgados, dos porciones con forma de resorte de esta proteína, contribuyen a centrar el filamento grueso en el medio de las dos líneas Z. Debido a la presencia de los "resortes" moleculares, la titina impide el estiramiento excesivo del sarcómero al desarrollar una fuerza de recuperación pasiva que colabora con su acortamiento.
- **α-actinina**, una proteína fijadora de actina, bipolar, corta, de 190 kDa y con forma de varilla, que organiza los filamentos delgados en disposiciones paralelas y los fija en la línea Z. Además, forma enlaces transversales con la terminal N de la titina incluida en la línea Z.
- **Desmina**, un tipo de filamento intermedio de 53 kDa, que forma una malla alrededor del sarcómero a la altura de las líneas Z, con lo que une estos discos entre sí y a la membrana plasmática a través de la unión con la proteína anquirina y forma enlaces cruzados estabilizadores entre las miofibrillas vecinas.
- **Proteínas de la línea M**, comprenden varias proteínas fijadoras de miosina que mantienen los filamentos gruesos en registro en la línea M y adhieren las moléculas de titina a los filamentos gruesos. Las proteínas de la línea M incluyen **miomesina** (185 kDa), **proteína M** (165 kDa), **oscurina** (700 kDa) y una **creatina fosfatasa muscular** (MM-CK) de 81 kDa.

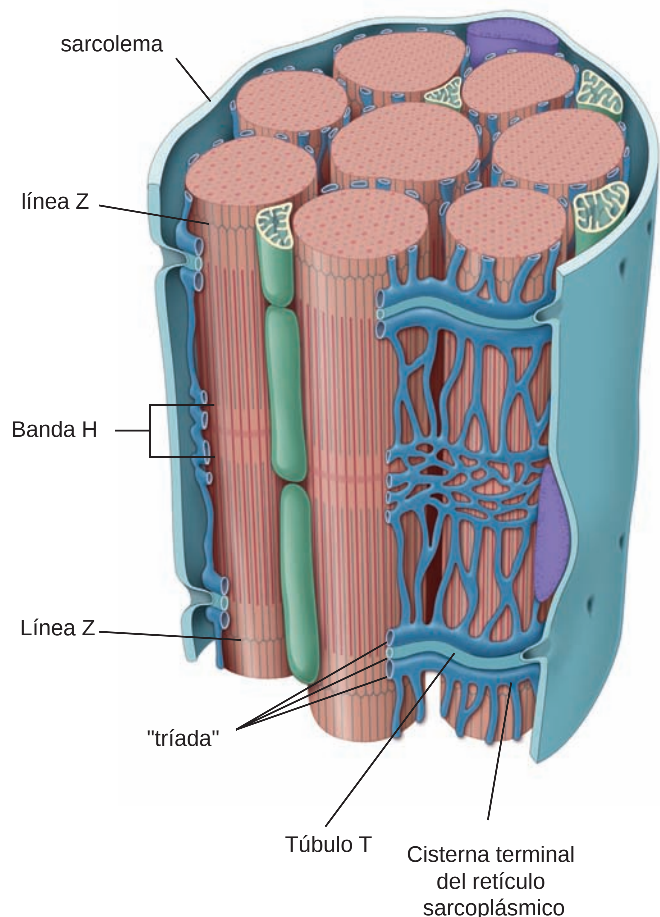


FIGURA 11-12 ▲ Diagrama de la organización de la fibra muscular estriada. El diagrama ilustra la organización del retículo sarcoplásmico y su relación con las miofibrillas. Obsérvese que en las fibras musculares estriadas, a cada sarcómero le corresponden dos túbulos transversos *(T).* Cada túbulo T está ubicado a la altura de la unión entre las bandas A e I y se forma como una invaginación del sarcolema del músculo estriado. Está asociado con dos cisternas terminales del retículo sarcoplásmico que rodea cada miofibrilla, una cisterna a cada lado del túbulo T. La estructura triple, como se la observa en el corte transversal, donde las dos cisternas terminales flanquean el túbulo transverso a la altura de la unión entre las bandas A e I, se denomina *tríada*. La despolarización de la membrana del túbulo T inicia la liberación de iones de calcio desde el retículo sarcoplásmico y finalmente desencadena la contracción muscular.

- **Proteína C fijadora de miosina (MyBP-C)**, una proteína de 140 kDa a 150 kDa, que contribuye al armado y estabilización normales de los filamentos gruesos. Forma varias rayas transversales bien definidas en ambos lados de la línea M, que interacciona con las moléculas de titina.
- **Distrofina**, se cree que esta proteína grande de 427 kDa vincula la laminina, que reside en la lámina externa de la célula muscular, con los filamentos de actina. La falta de esta proteína está asociada con la debilidad muscular progresiva, un trastorno de origen genético conocido como **distrofia muscular de Duchenne**. La distrofina es codificada en el cromosoma X, lo cual explica por qué sólo los varones sufren la distrofia muscular de Duchenne. La identificación reciente del gen de la distrofina y sus productos, ha sido de gran relevancia clínica (cuadro 11-2).

Cuando un músculo se contrae, cada sarcómero se acorta, pero la longitud de los miofilamentos no se modifica.

Durante la contracción, el sarcómero y la banda I se acortan, mientras que la banda A permanece con la misma longitud. Para mantener los miofilamentos en una longitud constante, el acortamiento del sarcómero debe ser causado por un incremento en la superposición de los filamentos gruesos y delgados. Esta superposición es bien visible al comparar fotomicrografías electrónicas de músculo contraído y músculo relajado. La banda H se estrecha, y los filamentos delgados penetran la banda H durante la contracción. Estas observaciones indican que los filamentos delgados se deslizan sobre los filamentos gruesos durante la contracción.

Ciclo de los puentes transversales de actomiosina

Cuando el músculo está relajado, la tropomiosina impide que las cabezas de miosina se unan con las moléculas de actina porque cubre los sitios de unión a miosina en las moléculas de actina (fig. 11-11a). Después de la estimulación nerviosa, se libera Ca^{2+} en el sarcoplasma, que se une a la troponina, la que entonces actúa sobre la tropomiosina para exponer los sitios de unión a la miosina en las moléculas de actina (fig. 11-11b). Una vez que los sitios de unión están expuestos, las cabezas de miosina son capaces de interactuar con las moléculas de actina y de formar puentes transversales, y los dos filamentos se deslizan uno sobre el otro.

El acortamiento de un músculo comprende rápidas interacciones repetidas entre las moléculas de actina y miosina que mueven los filamentos delgados junto con los filamentos gruesos.

El ciclo de los puentes transversales en el músculo esquelético recibe el nombre de **ciclo de los puentes transversales de actomiosina** y suele describirse como una serie de fenómenos bioquímicos y mecánicos acoplados. La miosina, como proteína motora asociada a la actina con actividad ATPasa, convierte la energía química en fuerza mecánica al accionar en forma cíclica con los estados de actina adherida y actina no adherida durante su ciclo de actividad ATPasa. Cada ciclo de puentes transversales se compone de cinco etapas: adhesión, separación, flexión, generación de fuerza y re-adhesión. En los músculos cardíacos o lisos, la duración relativa de las etapas individuales, puede alterarse por los cambios en la composición molecular de las moléculas de la miosina específica del tejido. Sin embargo, se cree que el ciclo básico es el mismo para todas las interacciones entre miosina y actina.

La adhesión es la etapa inicial del ciclo; la cabeza de miosina está fuertemente unida a la molécula de actina del filamento delgado.

En el comienzo del ciclo de los puentes transversales, la cabeza de miosina está fuertemente unida a la molécula de actina del filamento delgado, y el ATP está ausente (fig. 11-11c). La posición de la cabeza de la miosina en esta etapa tiene una **conformación erguida** u *original*. Esta disposición de muy corta duración es conocida como **configuración de rigidez**. El endurecimiento y la rigidez muscular que comienza en el momento de la muerte son causados por la falta de ATP y se conoce como rigidez cadavérica (**rigor mortis**). En un músculo en contracción activa, esta etapa culmina con la fijación de ATP a la cabeza de la miosina.

La separación es la segunda etapa del ciclo. La cabeza de la miosina se desacopla del filamento delgado.

En esta etapa del ciclo de los puentes transversales, el ATP se une a la cabeza de la miosina e induce cambios de conformación del sitio de unión a la actina. Esto reduce la afinidad de la cabeza de la miosina por la molécula de la actina del filamento delgado y determina que la cabeza de la miosina se desacople del filamento delgado (fig. 11-11d).

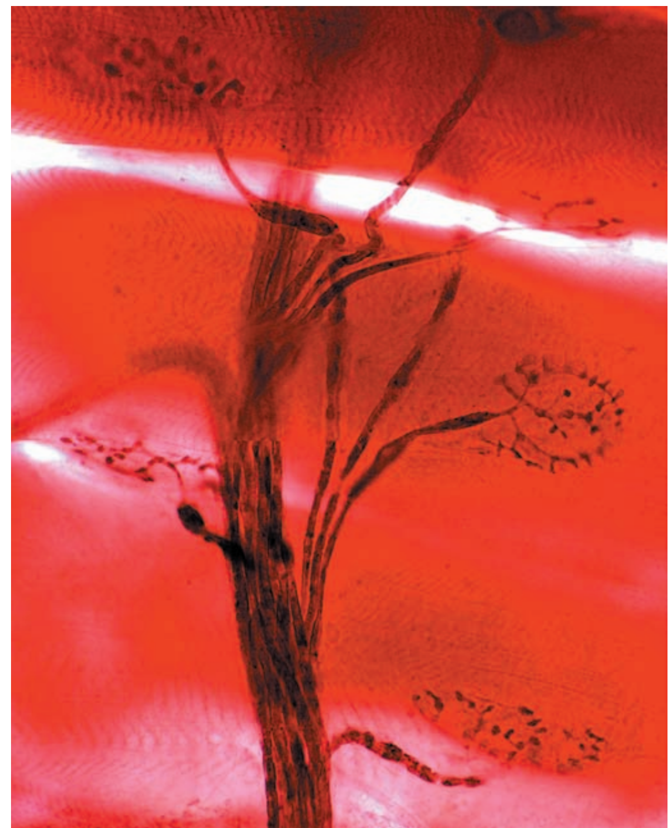


FIGURA 11-13 ▲ Fotomicrografía de uniones neuromusculares. Esta preparación argéntica muestra un nervio motor y sus ramificaciones finales que conducen a las uniones neuromusculares (placas motoras terminales). Las fibras musculares esqueléticas están orientadas en forma horizontal en el campo y están cruzadas perpendicularmente por las fibras nerviosas motoras. Obsérvese que estas fibras pierden su vaina de mielina en su porción distal y se dividen en muchos engrosamientos pequeños para formar un cúmulo de uniones neuromusculares. 620 X.

La flexión es la tercera etapa del ciclo y "reinicia" el motor de la miosina; la cabeza de la miosina, como resultado de la hidrólisis del ATP, asume su posición previa al golpe de fuerza.

El sitio de fijación de ATP de la cabeza de la miosina sufre cambios de conformación adicionales, que hacen que ésta se flexione al rotar el brazo de palanca de la miosina para asumir su posición previa al golpe de fuerza. Este movimiento se inicia con la escisión del ATP en adenosina difosfato (ADP) y fosfato inorgánico (P_i). Ambos productos, no obstante, permanecen unidos a la cabeza de la miosina (fig. 11-11e). En esta etapa del ciclo, el desplazamiento lineal de la cabeza de miosina en relación con el filamento delgado es de unos 5 nm. A veces, esta etapa se denomina "**golpe de recuperación**."

La generación de fuerza es la cuarta etapa del ciclo. La cabeza de la miosina libera el fosfato inorgánico y se produce el golpe de fuerza.

La cabeza de la miosina se fija débilmente al sitio de unión en la nueva molécula de actina del filamento delgado (fig. 11-11f), lo que causa la liberación del fosfato inorgánico (fig. 11-11g). Esta liberación tiene dos efectos. Primero, se incrementa la afinidad de fijación entre la cabeza de la miosina y su nuevo sitio de unión. Segundo, la cabeza de la miosina genera una fuerza a medida que retorna a su posición erguida original. Por lo tanto, a medida que la cabeza de la miosina se

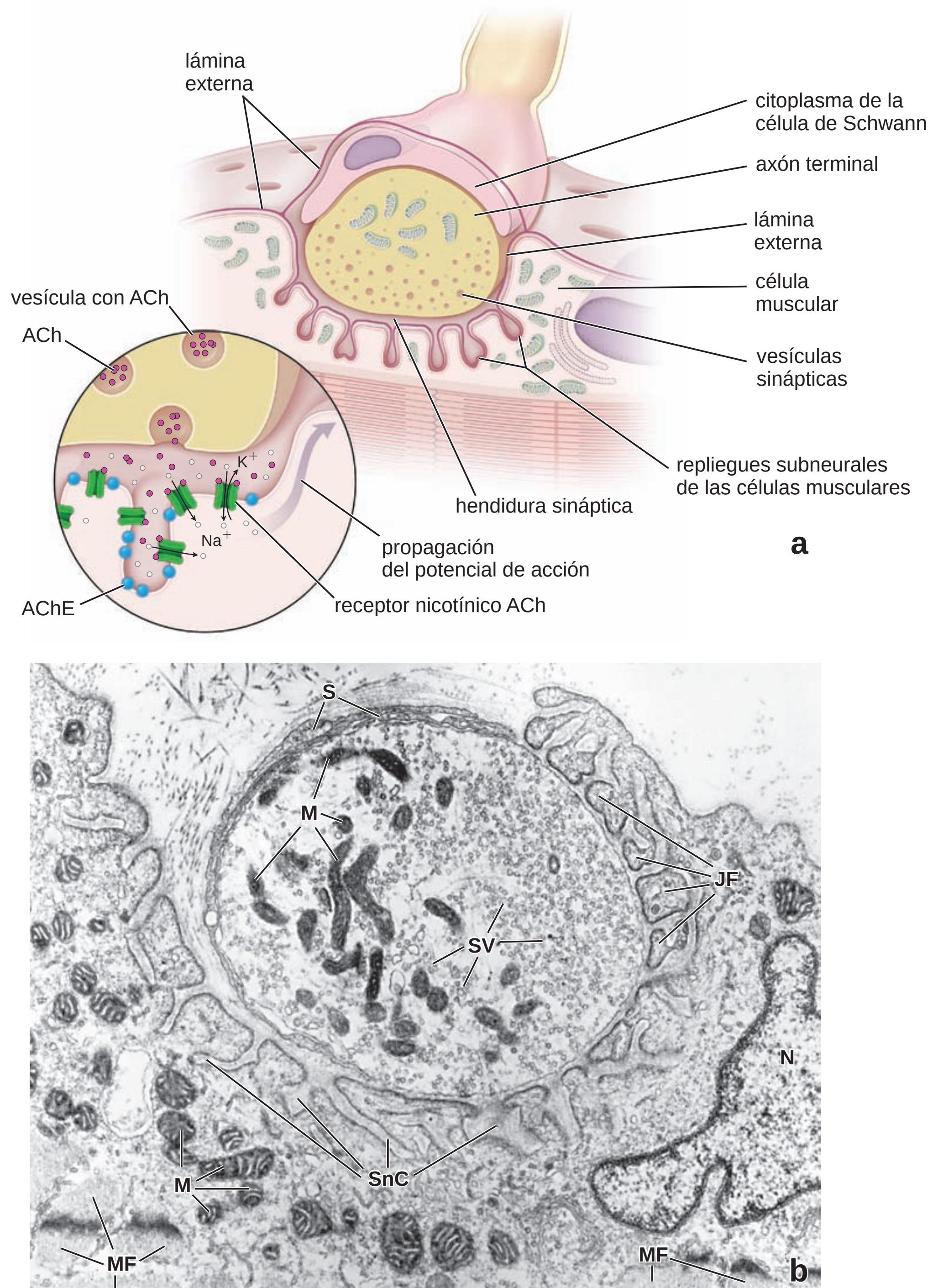


FIGURA 11-14 ▲ Unión neuromuscular. a. Diagrama de una unión neuromuscular. Se muestra un axón que establece sinapsis con una célula muscular. Obsérvese como los repliegues subneurales de la célula muscular aumentan el área de superficie dentro de la hendidura sináptica. La lámina externa se introduce en toda la extensión de la hendidura. El terminal axónico está cubierto por el citoplasma de la célula de Schwann. El círculo *(detalle)* muestra los receptores nicotínicos de acetilcolina en un repliegue de unión que se abrió después de la estimulación por acetilcolina *(ACh)*, lo que permite que los iones de sodio y de potasio entren y salgan de la célula, respectivamente. La acetilcolinesterasa *(AChE)* degrada la ACh, y de ese modo impide la estimulación continua. **b.** La fotomicrografía electrónica de una unión neuromuscular muestra el axón terminando dentro de la hendidura sináptica de la fibra muscular esquelética. Se puede observar un cúmulo de mitocondrias *(M)* y vesículas sinápticas *(SV)* abundantes. La parte del terminal axónico motor que no entra en contacto con la fibra muscular, está cubierta por el citoplasma de la célula de Schwann *(S)*, pero no presenta mielina. La fibra muscular muestra repliegues del sarcolema (JF) y las hendiduras subneurales *(SnC)* entre ellos. La lámina externa de la fibra muscular es apenas visible dentro de las hendiduras subneurales. Otras estructuras presentes son aglomeraciones de mitocondrias de la fibra muscular *(M)* en la región de la unión neuromuscular, el núcleo *(N)* de la fibra muscular y algunas miofibrillas *(MF)*. 32 000 X. (Gentileza del Dr. George D. Pappas.)

CUADRO 11-3 Correlación clínica: miastenia grave

Durante la función normal, las **moléculas de acetilcolina (ACh)** liberadas a la hendidura sináptica en la unión neuromuscular se unen a los receptores ACh nicotínicos en el sarcolema de la célula muscular esquelética. Como se comentó antes en el texto, estos receptores corresponden a *conductos de Na^+ activados por neurotransmisor* que controlan la entrada del Na^+ necesario para generar un potencial de acción que conduzca al inicio de la contracción muscular. Después de estimular a sus propios receptores, las moléculas de ACh son degradadas con rapidez por la enzima *acetilcolinesterasa (AChE)* que las convierte en ácido acético y colina, la que es captada por la terminación axónica y se reutiliza para la síntesis de ACh (v. pág. 397).

En la enfermedad denominada **miastenia grave**, los receptores de ACh nicotínicos son bloqueados por anticuerpos dirigidos contra la proteína receptora del propio organismo. Por lo tanto, la miastenia grave es una enfermedad autoinmunitaria causada por una disminución de la cantidad de sitios receptores de ACh funcionales. Además, también ocurren otras anomalías dentro de la hendidura sináptica (p. ej., ensanchamiento de la hendidura sináptica, desaparición de los repliegues subneurales), que reducen aún más la efectividad de las fibras musculares. La miastenia grave se caracteriza por la debilidad notable de la fibra muscular en respuesta al estímulo nervioso. Al principio, la debilidad comienza en los músculos extrínsecos del ojo, ptosis palpebral, dipoplía (visión doble) y debilidad muscular generalizada. Pueden afectarse otros músculos somáticos, incluidos los músculos respiratorios. A medida que la enfermedad progresa, se reduce la cantidad de uniones neuromusculares. Un efectivo tratamiento farmacológico para la miastenia grave es la administración de inhibidores de la AChE. Estas sustancias refuerzan la transmisión neuromuscular al extender la permanencia de la ACh liberada dentro de la hendidura sináptica. Además de los inhibidores de AChE, se utilizan el tratamiento inmunosupresivo y la extirpación del timo agrandado (si lo hay) para lentificar la actividad del sistema inmunitario y el ritmo de producción de los anticuerpos contra los receptores de ACh.

endereza, impulsa el movimiento del filamento delgado a lo largo del filamento grueso. Este es el "**golpe de fuerza**" del ciclo. Durante esta etapa, se pierde el ADP de la cabeza de la miosina (fig. 11-11h).

La re-adhesión es la quinta y última etapa del ciclo; la cabeza de la miosina se une en forma estrecha a una nueva molécula de actina.

La cabeza de la miosina otra vez se une en forma estrecha a la nueva molécula de actina del filamento delgado (configuración de rigidez) y el ciclo puede repetirse (v. fig. 11-11c).

Las dos cabezas de la molécula de miosina trabajan juntas de un modo productivo y coordinado. Aunque una cabeza de miosina individual se separe del filamento delgado durante el ciclo, las cabezas de otras miosinas del mismo filamento grueso se adherirán a las moléculas de actina, lo cual genera el movimiento. Dado que las cabezas de miosina se disponen en forma de imágenes especulares a cada lado de la banda H (organización antiparalela), esta acción arrastra los filamentos delgados hacia la banda A, con lo que se acorta el sarcómero.

Regulación de la contracción muscular

En la regulación de la contracción muscular participan el Ca^{2+}, el retículo sarcoplásmico y el sistema de túbulos transversos.

El Ca^{2+} debe estar disponible para la reacción entre la actina y la miosina. Después de la contracción, el Ca^{2+} debe eliminarse. El envío y la eliminación rápidos de Ca^{2+} se logra por el trabajo combinado del retículo sarcoplásmico y el sistema de túbulos transversos.

El **retículo sarcoplásmico** forma un compartimento membranoso de cisternas aplanadas y conductos anastomosados que sirven como reservorios de iones de calcio. Está organizado como una serie de redes repetidas alrededor de las miofibrillas. Cada red del retículo se extiende desde una unión A-I hasta la siguiente dentro de un sarcómero. La red contigua del retículo sarcoplásmico continúa desde la unión A-I hasta la siguiente del sarcómero vecino. Por lo tanto, una red del retículo sarcoplásmico rodea la banda A y la red contigua rodea la banda I (fig. 11-12). En el sitio donde se juntan las dos redes, a la altura de la unión entre las bandas A e I, el retículo sarcoplásmico forma conductos anulares de configuración apenas más grandes y más regulares que envuelven al sarcómero. Estos agrandamientos se denominan **cisternas terminales** y sirven como reservorios para el Ca^{2+}. La membrana plasmática de las cisternas terminales contiene abundantes **conductos con compuerta para la liberación Ca2+** denominados **receptores de rianodina** (**RyR1** es la isoforma primaria en el músculo esquelético), que participan en la liberación de Ca^{2+} en el sarcoplasma. Alrededor de las miofibrillas y en asociación con el retículo sarcoplásmico, se localiza una gran cantidad de mitocondrias y gránulos de glucógeno, que proveen la energía necesaria para las reacciones que intervienen en la contracción. La superficie luminal del retículo sarcoplásmico contiene **calsecuestrina**, una proteína fijadora de calcio muy acídica, capaz de fijar hasta 50 iones de Ca^{2+} internalizados. La calsecuestrina permite que los iones Ca^{2+} necesarios para el inicio de la contracción muscular se almacenen en una concentración alta (hasta 20 mM), mientras que la concentración de Ca^{2+} libre dentro de la luz del retículo sarcoplásmico permanece muy baja (menos de 1 mM).

El **sistema de túbulos transversos**, o **sistema T,** está compuesto por numerosas invaginaciones de la membrana plasmática; cada una recibe el nombre de **túbulo T**. Los túbulos T penetran en todos los niveles de la fibra muscular y se localizan entre las cisternas terminales contiguas a la altura de las uniones A –I (v. fig. 11-12). Contienen **proteínas sensoras de voltaje** denominadas **receptores sensibles a la dihidropiridina (DHSR)**, conductos transmembrana sensibles a la despolariza-

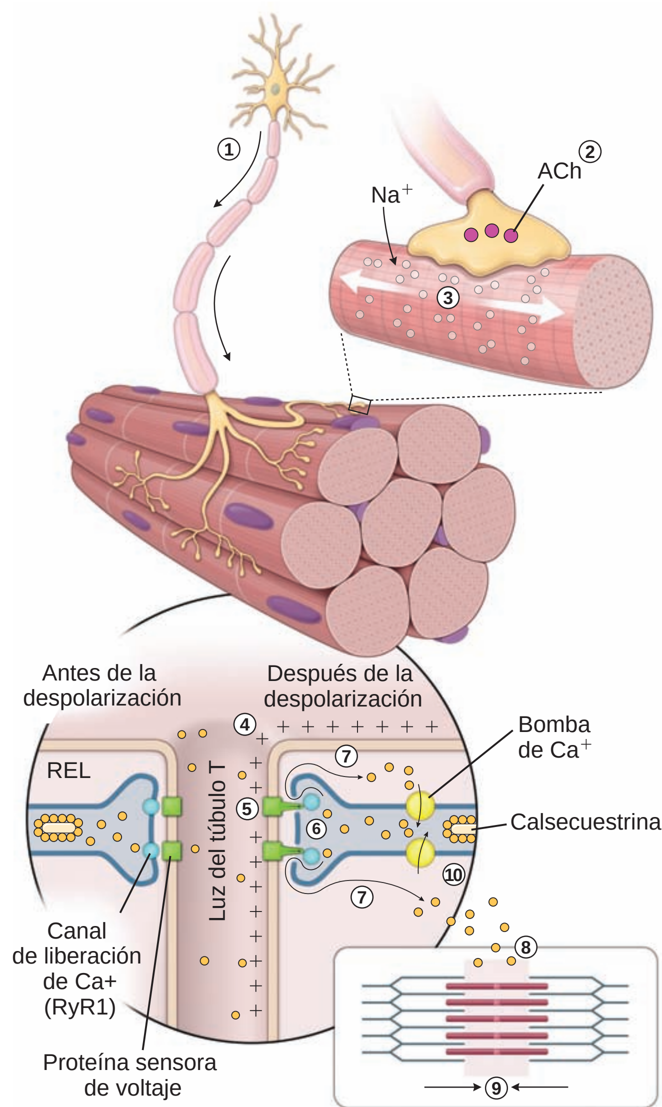


FIGURA 11-15 ▲ Resumen de los fenómenos que desencadenan la contracción del músculo esquelético. V. el texto para una descripción detallada de los fenómenos indicados por los *números. ACh*, acetilcolina.

ción, que se activan cuando la membrana plasmática se despolariza. Los cambios en la conformación de estas proteínas afectan directamente los conductos con compuerta para la liberación de Ca^{2+} (isoforma RyR1de receptores de rianodina) ubicados en la membrana plasmática contigua a las cisternas terminales.

El complejo formado por el túbulo T y las dos cisternas terminales contiguas se denomina **tríada**. Estas estructuras se encuentran en el músculo esquelético a la altura de las uniones A- I. Las tríadas son elementos importantes para los fenómenos de adhesión extracelular (p. ej., estimulación nerviosa) con respuestas intracelulares (p. ej., liberación de Ca^{2+}) que conducen a la contracción muscular.

La despolarización de la membrana del túbulo T desencadena la liberación de Ca^{2+}desde las cisternas terminales para iniciar la contracción muscular por cambios en los filamentos delgados.

Cuando un impulso nervioso llega a la unión neuromuscular, la liberación del neurotransmisor (acetilcolina) desde el extremo nervioso desencadena una despolarización localizada de la membrana plasmática de la célula muscular. La despolarización, a su vez, provoca la abertura de los **conductos de Na^+ activados por voltaje** en la membrana plasmática, lo que permite la entrada de Na^+ desde el espacio extracelular hacia el interior de la célula muscular. La entrada de Na^+ produce una despolarización generalizada que se esparce con rapidez sobre toda la membrana plasmática de la fibra muscular. Cuando la despolarización encuentra con la abertura del túbulo T, se transmite a lo largo de las membranas del sistema T hasta las profundidades de la célula. Los cambios eléctricos activan las **proteínas sensoras de voltaje (DHSR)** ubicadas en la membrana del túbulo T. Estas proteínas tienen las propiedades estructurales y funcionales de los conductos de Ca^{2+}. Durante la despolarización del músculo esquelético, la activación breve de estos sensores no basta para abrir los conductos de Ca^{2+}. Por lo tanto, no se produce el transporte de Ca^{2+} desde la luz del túbulo T hacia el sarcoplasma y no es indispensable para desencadenar el ciclo de contracción. En cambio, la activación de estos sensores abre los conductos con **compuerta para la liberación Ca^{2+} (receptores de rianodina)** en los sacos terminales contiguos del retículo sarcoplásmico, que causa la rápida liberación de Ca^{2+} en el sarcoplasma. El incremento de la concentración de Ca^{2+} en el sarcoplasma inicia la contracción de la miofibrilla al unirse a la porción TnC del complejo de troponina en los filamentos delgados (v. pág. 345-346). El cambio en la conformación molecular de la TnC hace que la TnI se disocie de las moléculas de actina; esto permite que el complejo de troponina deje al descubierto los sitios de unión a miosina en las moléculas de actina. Las cabezas de miosina ahora tienen libertad para interactuar con las moléculas de actina para iniciar el ciclo de contracción muscular.

La relajación muscular es el resultado de la reducción de la concentración de Ca^{2+} citosólico libre.

Al mismo tiempo, una **bomba de ATPasa activada por Ca^{2+}** en la membrana del retículo sarcoplásmico transporta Ca^{2+} de retorno al sitio de almacenamiento sarcoplásmico. La baja concentración de Ca^{2+} libre dentro del retículo sarcoplásmico es mantenida por la calsecuestrina, una proteína fijadora de calcio que colabora en la eficiencia de la captación de Ca^{2+}. La unión del Ca^{2+} a la calsecuestrina dentro del retículo sarcoplásmico reduce, por lo tanto, el gradiente de concentración de Ca^{2+} libre contra el cual debe funcionar la bomba de ATPasa activada por Ca^{2+}. La concentración de Ca^{2+} de reposo se restablece en el citosol en menos de 30 milisegundos. Esta restauración de la concentración de Ca^{2+} de reposo cerca de los miofilamentos normalmente relaja el músculo y provoca que la contracción se detenga. La contracción, no obstante, continuará en tanto los impulsos nerviosos continúen despolarizando la membrana plasmática de los túbulos T.

Inervación motora

Las fibras del músculo esquelético están muy inervadas por las neuronas motoras que se originan en la médula espinal o en el tronco del encéfalo. Los axones de las neuronas se ramifican a medida que se acercan al músculo, dando origen a ramitas o ramificaciones terminales que finalizan sobre fibras musculares individuales (fig. 11-13).

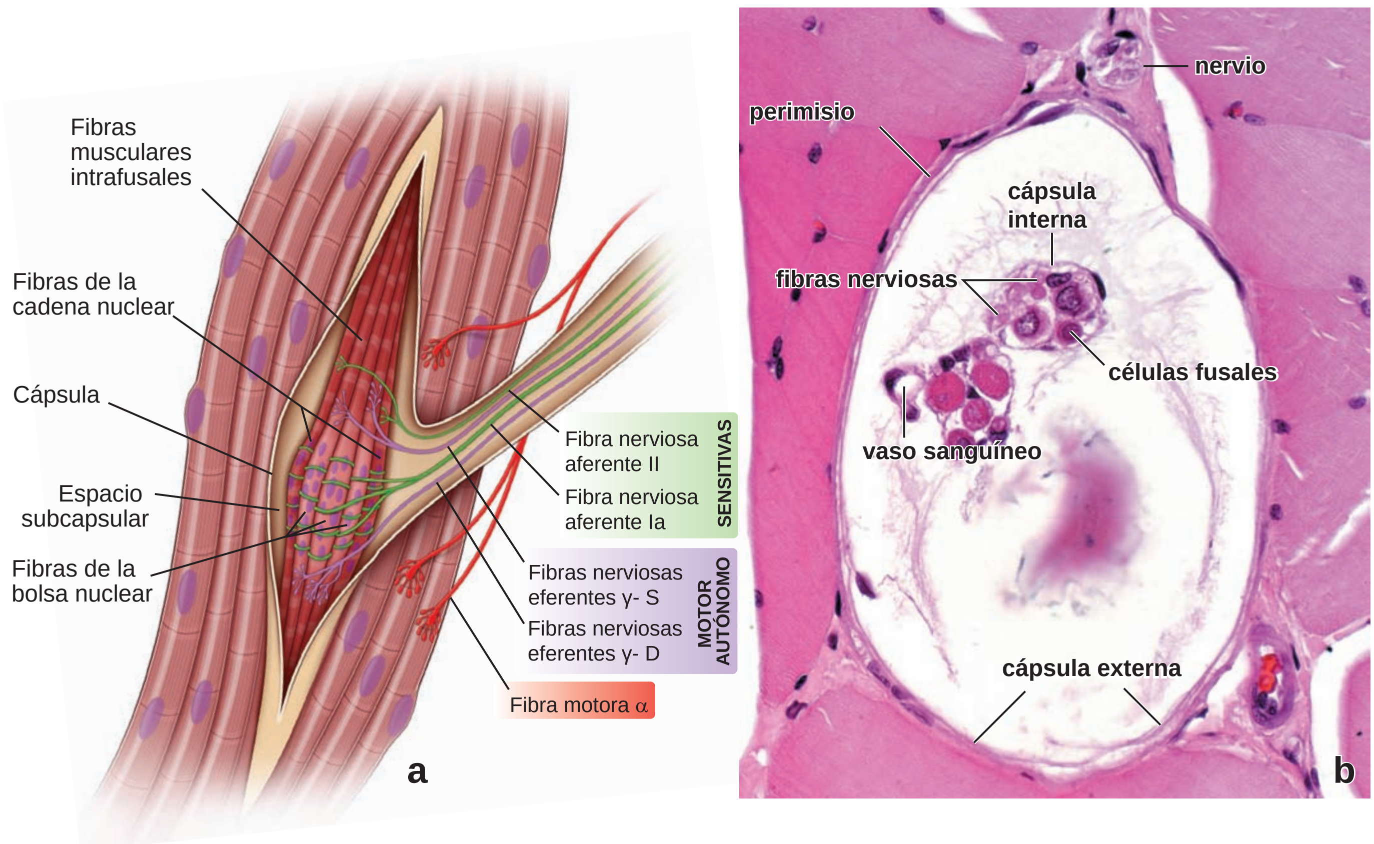


FIGURA 11-16 ▲ **Huso neuromuscular. a.** Representación esquemática de un huso muscular. El diámetro del huso está expandido para ilustrar detalles estructurales. Cada huso contiene aproximadamente entre dos y cuatro fibras de bolsas nucleares y de seis a ocho fibras de cadena nuclear. En las fibras de la bolsa nuclear, los núcleos de las fibras musculares están agrupados en la porción central expandida de la fibra, es por ello el nombre de *bolsa*. En cambio, los núcleos concentrados en la porción central de las fibras de la cadena nuclear están organizados en una cadena. Tanto las fibras nerviosas aferentes II y la (sensitivas) como las eferentes γ (motoras) inervan a las células del huso muscular. Las fibras nerviosas aferentes responden al estiramiento muscular excesivo, que a su vez inhibe la estimulación motora somática del músculo. Las fibras nerviosas eferentes regulan la sensibilidad de la terminación aferente en el huso neuromuscular. **b.** Fotomicrografía de un corte transversal de un huso neuromuscular, que muestra dos haces de células fusales en el receptor encapsulado con contenido de líquido. En un haz, varias células fusales se han seccionado a la altura de sus núcleos. Una cápsula interna rodea las células fusales. La cápsula externa del huso muscular y el perimisio contiguo se ven como un tenue límite biestratificado del receptor. Justo por encima y por fuera del huso neuromuscular hay un nervio que podría estar inervándolo. En este corte teñido con H&E, no pueden distinguirse los diversos tipos de nervios asociados con las células fusales ni tampoco el tipo de células fusales. Cerca de uno de los haces de células fusales hay un pequeño vaso sanguíneo. El material floculento dentro de la cápsula está compuesto por proteoglucanos y glucoproteínas precipitados del líquido que estaba dentro del huso antes de la fijación. 550 X.

La unión neuromuscular es el contacto que realizan las ramificaciones terminales del axón con la fibra muscular.

A la altura de la **unión neuromuscular** (placa motora terminal) finaliza la vaina de mielina del axón, y el segmento terminal de éste permanece cubierto sólo por una delgada porción de la **célula del neurilema (célula de Schwann)** con su lámina externa. El extremo del axón se ramifica en varias terminaciones, cada una de las cuales yace en una depresión poca profunda en la superficie de la fibra muscular, la región receptora (fig. 11-14). La terminación del axón es una estructura presináptica normal y posee muchas mitocondrias y vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor **acetilcolina (ACh)**.

La liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica inicia la despolarización de la membrana plasmática, lo cual conduce a la contracción de la célula muscular.

La membrana plasmática de la fibra muscular que subyace en las hendiduras sinápticas tiene muchos **repliegues de unión** (repliegues subneurales) profundos. Los **receptores colinérgicos** específicos para la ACh están limitados a la membrana plasmática que bordea inmediatamente la hendidura y a la porción apical de los repliegues. La lámina externa se extiende hacia el interior de los repliegues de unión (v. fig. 11-14a). Las vesículas sinápticas de la terminal axónica liberan ACh hacia la hendidura, que entonces se une a los **receptores de ACh nicotínicos (nAChR)** en el sarcolema del músculo estriado. El receptor de ACh nicotínico en los músculos estriados es un **canal de Na^+ activado por neurotransmisor.** La unión de la ACh abre los conductos de Na^+, con lo que se produce la entrada de Na^+ en la célula muscular estriada. Esta entrada causa una despolarización localizada de la membrana, que a su vez conduce a los fenómenos ya descritos (v. fig. 11-14a). Una enzima denominada **acetilcolinesterasa (AChE)** degrada la acetilcolina con rapidez para impedir la estimulación continua. Para una descripción más detallada de la función de ACh, v. cap. 12.

La transmisión neuromuscular puede bloquearse por toxinas bacterianas y agentes farmacológicos. Por ejemplo, la **toxina botulínica**, producida por una bacteria anaeróbica lla-

mada *clostridium botulinum*, bloquea la liberación de ACh desde la terminal axónica. La toxina botulínica escinde las proteínas del receptor de proteína soluble de unión al factor sensible a *N*-etilmaleimida (SNARE) que son esenciales para la unión y la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica (ver pág. 39). La transmisión en la unión neuromuscular también puede ser inhibida por el bloqueo

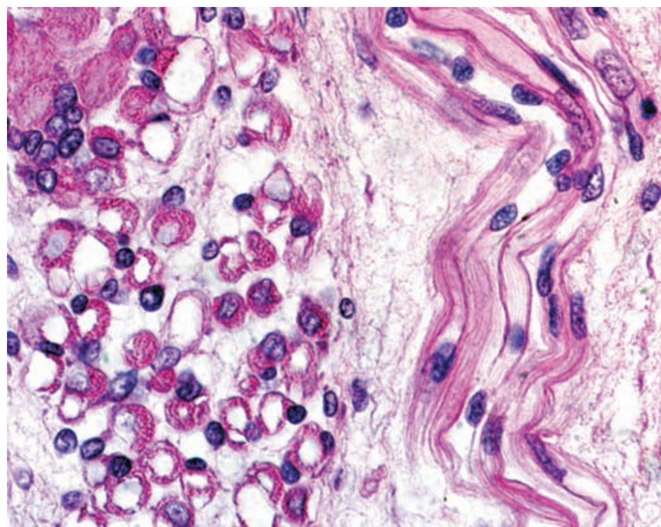


FIGURA 11-17 ▲ Fotomicrografía de miotubos de músculo esquelético en desarrollo. . Esta fotomicrografía muestra un corte transversal *(a la izquierda)* y un corte longitudinal *(a la derecha)* de fibras de músculo esquelético en desarrollo en la etapa de miotubos secundarios. Estos miotubos se forman por la fusión secuencial de mioblastos para producir estructuras tubulares alargadas. Obsérvese que los miotubos tienen un diámetro pequeño y núcleos centrales bien separados que son desplazados en forma gradual hacia la periferia celular por el incremento de la cantidad de miofilamentos recién sintetizados. En la fibra muscular multinucleada madura (*arriba, a la izquierda)*, todos los núcleos están ubicados en el sarcoplasma periférico, justo debajo de la membrana celular plasmática. 220 X.

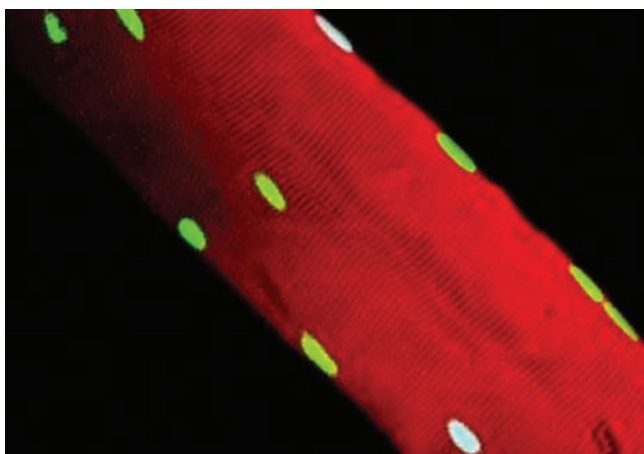


FIGURA 11-18 ▲ Imagen de microscopía confocal de células satélite. Esta imagen confocal de una sola fibra muscular esquelética del diafragma muestra estriaciones en la superficie de la membrana celular. El patrón de estriación es visible debido a la tinción con colorante RH414 estéril lipófilo sensible al voltaje (*naranja -rojo) y* coincide con una distribución de túbulos T en la fibra muscular. Los núcleos de músculo esquelético se tiñen con propidio yodado *(verde).* Dos núcleos teñidos de blanco corresponden a las células satélite. Estas últimas se tiñen por la presencia del factor de transcripción Pax7. 550 X. (Gentileza del Dr. Garry C. Sieck, Mayo Clinic.)

postsináptico mediante varios venenos y agentes farmacológicos. Los derivados del **curare**, un veneno paralizante utilizado en las puntas de las flechas en Sudamérica, se une a los receptores de ACh nicotínicos sin abrir los conductos iónicos. El veneno causa parálisis de los músculos esqueléticos (incluido el diafragma) sin afectar directamente la contracción del músculo cardíaco. Otros compuestos farmacológicos como la succinilcolina se unen a la nAChR, lo que causa la apertura de los conductos iónicos. La **succinilcolina** es usada como un relajante muscular de corto plazo en la medicina de emergencia y durante los procedimientos quirúrgicos.

El citoplasma de la fibra muscular que está por debajo de los repliegues de unión contiene núcleos, muchas mitocondrias, retículo endoplásmico rugoso (RER), ribosomas libres y glucógeno. Se cree que estos orgánulos citoplasmáticos intervienen en la síntesis de los receptores específicos de acetilcolina de la membrana de la hendidura, así como en la de acetilcolinesterasa.

Una neurona junto con las fibras musculares específicas que la inervan se denomina *unidad motora*.

Una neurona individual puede inervar desde unas cuantas fibras musculares hasta un centenar o más. Los músculos capaces de realizar los movimientos más delicados posee la cantidad más pequeña de fibras musculares por neurona motora en sus unidades motoras. Por ejemplo, en los músculos oculares, la relación de inervación es de alrededor de una neurona cada tres fibras musculares. En los músculos posturales del dorso, una sola neurona puede inervar cientos de fibras musculares.

La naturaleza de la contracción muscular está determinada por la cantidad de terminaciones de neuronas motoras y por la cantidad de tipos de fibras musculares específicos que las despolarizan. Si bien la despolarización de una fibra muscular en una sola unión neuromuscular se caracteriza como un fenómeno de “todo o nada”, no todas las terminales nerviosas se disparan al mismo tiempo, lo que permite una respuesta graduada al estímulo contráctil.

La inervación es necesaria para que las células musculares mantengan su integridad estructural.

La célula nerviosa motora no sólo instruye a las células musculares para que se contraigan sino que también ejerce una influencia trófica sobre las mismas. Si se interrumpe la inervación de un músculo, las células musculares sufren cambios regresivos conocidos como **atrofia tisular**. El signo más obvio de esta atrofia es el adelgazamiento del músculo y de sus células. Si la inervación se restablece por medio de cirugía o por el proceso más lento de regeneración natural del nervio, el músculo puede recuperar su forma y su fuerza normales.

Los fenómenos que conducen a la contracción del músculo esquelético pueden ser resumidos en una serie de pasos.

Los fenómenos que ocurren en la contracción se pueden resumir como sigue (los números se corresponden con los de la fig. 11-15):

1. La contracción de una fibra muscular esquelética se inicia cuando un impulso nervioso que avanza a lo largo del axón de una neurona motora llega a la unión neuromuscular.

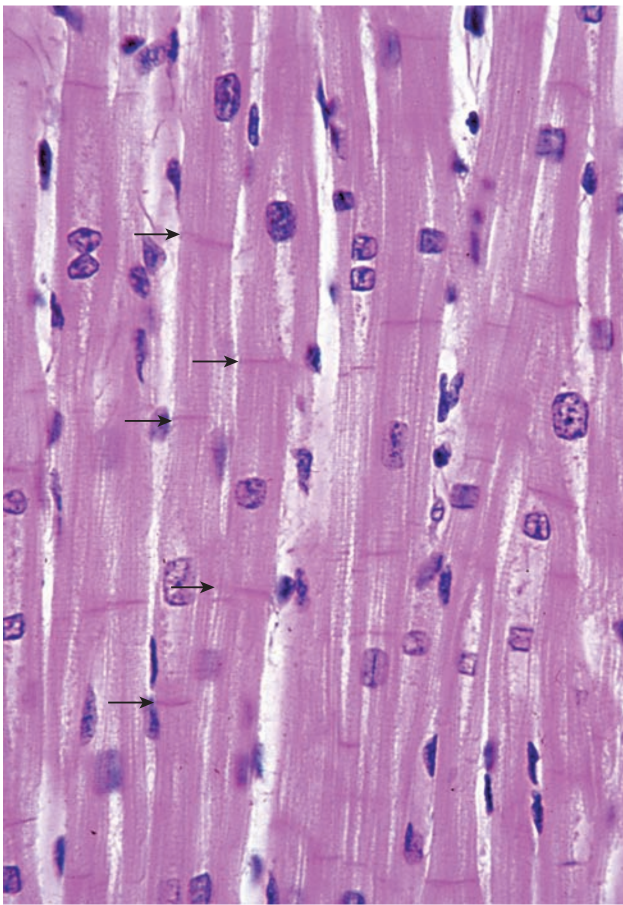


FIGURA 11-19 ▲ Fotomicrografía de músculo cardíaco en corte longitudinal. Las *flechas* señalan los discos intercalares. Los discos consisten en uniones intercelulares especializadas entre las células musculares cardíacas. Obsérvese también la clara ramificación de las fibras musculares. 360 X.

2. El impulso nervioso desencadena la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica que se une a conductos de Na^+ activados por ACh, lo que causa la despolarización local del sarcolema.
3. Se abren los conductos de Na^+ activados por voltaje y el Na^+ entra a la célula.
4. La despolarización se generaliza por la membrana plasmática de la célula muscular y continúa a través de las membranas de los túbulos T.
5. Las proteínas sensoras del voltaje (DHSR) en la membrana plasmática de los túbulos T cambian su conformación.
6. A la altura de las tríadas de las células musculares los túbulos T están en estrecho contacto con las expansiones laterales del retículo sarcoplásmico, donde los conductos RyR1 con compuerta para la liberación de Ca^{2+} son activados por los cambios de conformación de las proteínas sensoras de voltaje.
7. El Ca^{2+} se libera con rapidez desde el retículo sarcoplásmico hacia el sarcoplasma.
8. El Ca^{2+} acumulado se difunde a los miofilamentos, donde se fija a la porción de TnC del complejo de troponina.
9. Se inicia el ciclo del puente transversal de actomiosina.
10. El Ca^{2+} es devuelto a las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, donde se concentra y es capturado por la calsecuestrina, una proteína fijadora de Ca^{2+}.

Inervación sensitiva

Los receptores sensitivos encapsulados en los músculos y los tendones son ejemplos de propiorreceptores. Estos receptores son parte del sistema sensitivo somático que provee información acerca del grado de estiramiento y de tensión en un músculo. Los propiorreceptores informan al sistema nervioso

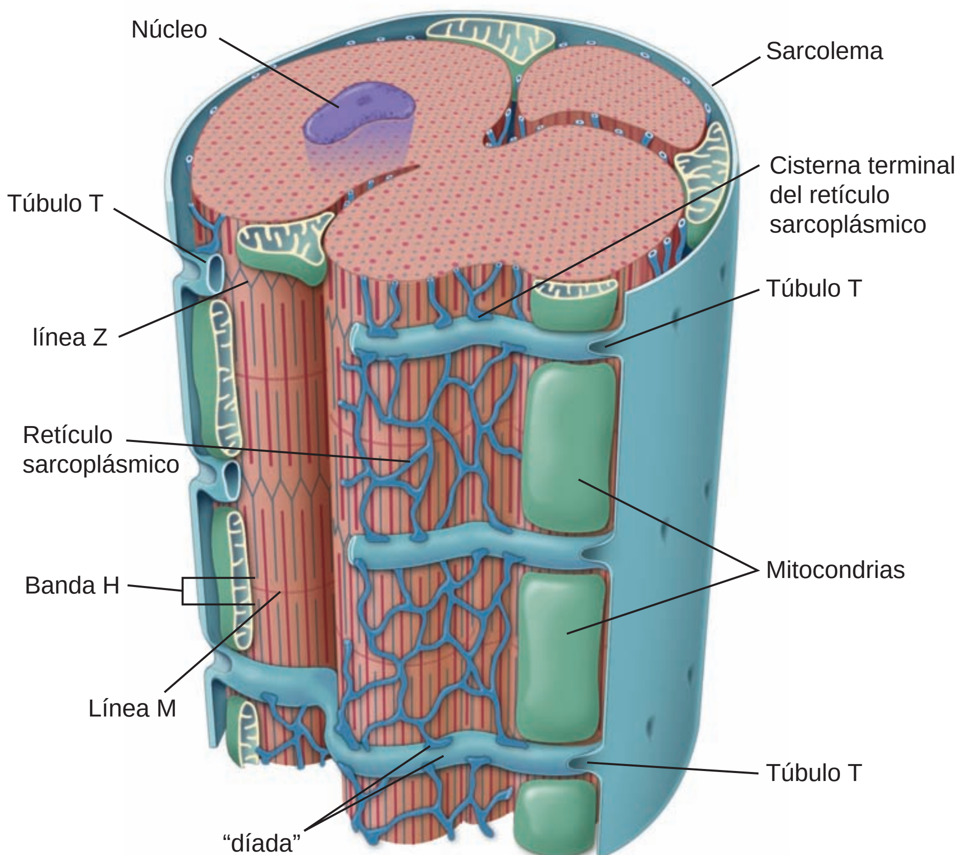


FIGURA 11-20 ▲ Diagrama de la organización de la fibra muscular cardíaca. Los túbulos T del músculo cardíaco son más grandes que los túbulos T del músculo esquelético y llevan una cubierta de material de lámina externa hacia el interior de la célula. También son diferentes porque están ubicados a la altura de la línea Z. La porción del retículo sarcoplásmico contigua al túbulo T, no tiene la forma de una cisterna dilatada sino que está organizado como una red anastomosada llamada “díada”.

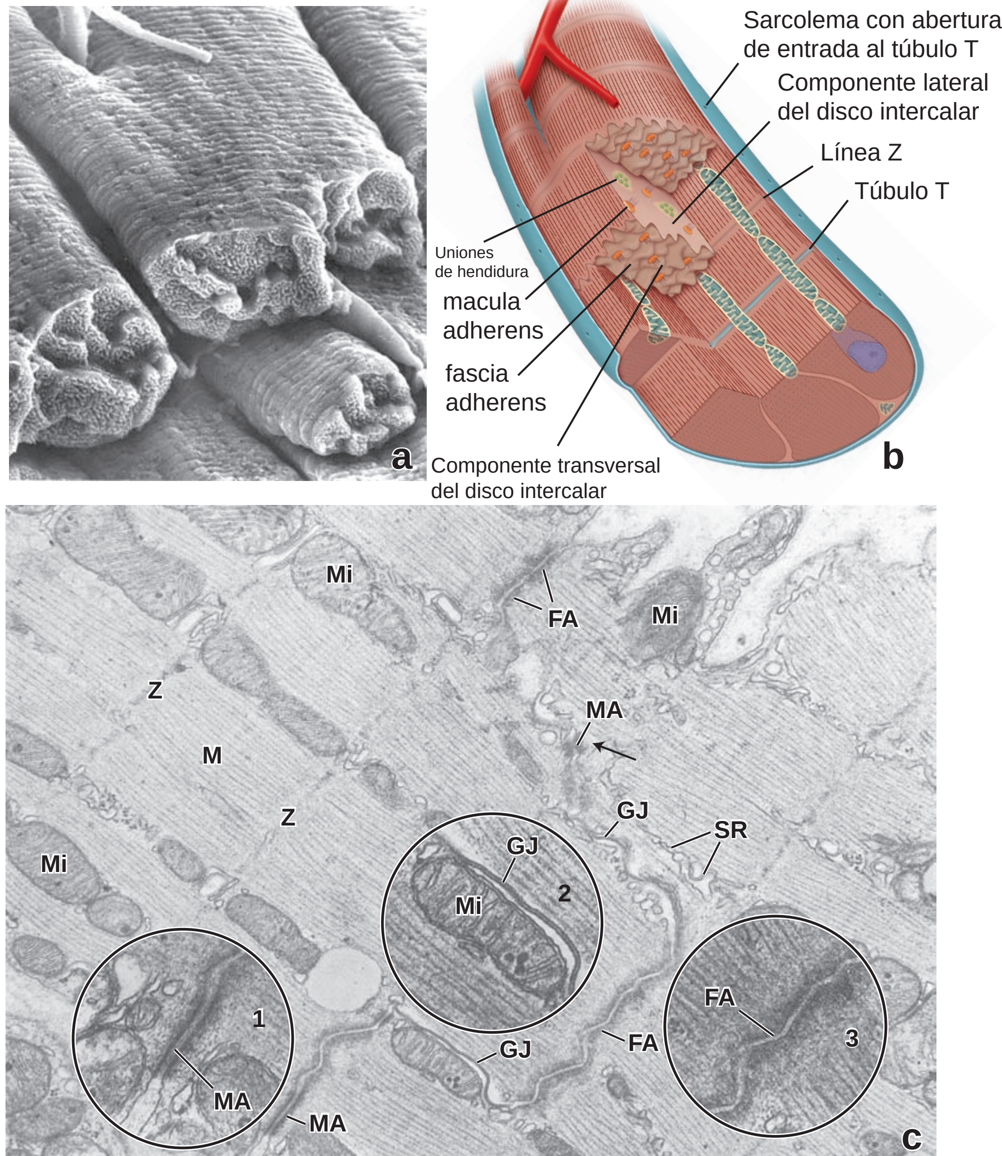


FIGURA 11-21 ▲ Estructura de la fibra muscular cardíaca. a. Esta fotomicrografía electrónica de barrido muestra el preparado de tejido muscular cardíaco obtenido del ventrículo derecho de un simio. La muestra fue sometida a ultrasonido dentro de hidróxido de sodio, lo cual produjo la digestión de las fibras de colágeno y la separación de los miocitos cardíacos a la altura de los discos intercalares. Obsérvense el patrón de ramificación de los miocitos y los componentes transversales claramente visibles del disco intercalar. 32 000 X. **b.** Esquema tridimensional de un disco intercalar, que es un sitio de adhesión muy especializado entre las células musculares cardíacas adyacentes. El disco intercalar está compuesto por un componente transversal que cruza las fibras en ángulo recto con respecto a las miofibrillas (análogo a las contrahuellas de una escalera) y un componente lateral que ocupa una serie de superficies perpendiculares al componente transversal y paralelas a las miofibrillas. La fascia adherens es el elemento principal del componente transversal. Sostiene las células musculares cardíacas por sus extremos y sirve como sitio de fijación para los filamentos delgados. Las maculae adherentes refuerzan la fascia adherens y también se encuentran en los componentes laterales. Las uniones de hendidura (nexos) se encuentran sólo en el componente lateral del disco intercalar. **c.** En esta fotomicrografía electrónica se ven porciones de dos células musculares cardíacas unidas por un disco intercalar. La línea de unión entre las dos células toma un curso escaleriforme irregular, con varios giros en ángulo casi recto. En su trayecto, se distinguen las diferentes partes del disco intercalar. Éstas son los componentes transversales (fascia adherens y macula adherens) y los componentes laterales (uniones de hendidura y macula adherens). La macula adherens *(MA)* está ampliada en el *detalle 1* (62 000 X). La fascia adherens *(FA)* es más extensa que la macula adherens y está distribuida en un superficie mayor de límites irregulares. La unión de hendidura *(GJ)* está ampliada en el *detalle 2* (62 000 X). La fascia adherens *(FA)* está ampliada en el *detalle 3* (62 000 X). La fascia adherens del disco intercalar es un equivalente de la zonula adherens de los tejidos epiteliales. También se ven otras estructuras típicas de la célula muscular cardíaca: mitocondria *(Mi)*, retículo sarcoplásmico *(SR)* y componentes del sarcómero, incluidos las líneas Z *(Z)*, la línea M *(M)* y los miofilamentos. Este espécimen particular está en un muy contraído y, en consecuencia, la banda I casi no se ve. 30 000 X. (La parte a fue reimpresa con autorización de Zhang L, Ina K, Kitamura H, Campbell GR, Shimada T. The intercalated discs of monkey myocardial cells and Purkinje fibers as revealed by scanning electron microscopy. Arch Histol Cytol 1996;59:453–465.)

central acerca de la posición y el movimiento del cuerpo en el espacio.

El huso muscular es un receptor de estiramiento especializado ubicado dentro del músculo esquelético.

El **huso muscular** es un receptor de estiramiento especializado que se encuentra en todos los músculos esqueléticos. Está compuesto por dos tipos de fibras musculares modificadas denominadas **células fusales** y **terminales neuronales** (fig. 11-16). Ambos tipos de fibras musculares modificadas están rodeados por una **cápsula interna.** Un espacio lleno de líquido separa la cápsula interna de una **cápsula externa.** Un tipo de célula fusal, la **fibra de saco nuclear**, contiene un cúmulo de núcleos en una región media expandida; el otro tipo, denominado fibra de cadena nuclear, tiene muchos núcleos dispuestos en una cadena. Un huso muscular normal está compuesto por dos a cuatro fibras de saco nuclear y alrededor de seis a ocho fibras de cadena nuclear. El huso muscular transmite información acerca del grado de estiramiento en un músculo. Los dos tipos de **fibras nerviosas sensitivas aferentes (Ia y II)** transmiten información desde el huso muscular. Las fibras tipo Ia poseen terminaciones anuloespiral que se disponen en forma de espiral alrededor de la región media de ambos tipos de células fusales, y las fibras tipo II tienen terminaciones en forma de flor de regadera sobre las porciones estriadas de las fibras de sacos. Cuando el músculo esquelético se estira, las terminales nerviosas de los nervios sensitivos se activan y transmiten información acerca de la longitud del músculo y la velocidad de estiramiento. Además, las células fusales reciben inervación motora (eferente) desde la médula espinal y el cerebro a través de dos tipos de **fibras nerviosas motoras eferentes (tipo γ)** que se cree que regulan la sensibilidad de los receptores de estiramiento. Las **fibras dinámicas γ (γ-D)** y **las fibras estáticas γ (γ-S)** inervan las células fusales durante la fase dinámica de estiramiento muscular o durante la fase estática cuando el estiramiento no afecta la longitud del músculo. Los husos musculares transmiten sus impulsos a un sistema nervioso central, el cual a su vez, modula la actividad de las neuronas motoras inervando ese músculo particular.

Estudios recientes en tiempo real con tomografía computarizada (TC) del músculo vivo en diferentes estados de contracción, indican que los husos musculares también pueden representar los ejes de las unidades funcionales dentro de los músculos esqueléticos grandes. Tales unidades funcionales regulan en forma precisa las contracciones de porciones del músculo con la creación de "puntos de fijación" dentro del tejido muscular.

En los tendones del músculo se encuentran receptores encapsulados semejantes, los **órganos tendinosos de Golgi**, que responden al aumento de tensión muscular. Estos receptores contienen sólo **fibras nerviosas sensitivas (aferentes, Ib)** y controlan que la tensión muscular (o la fuerza de contracción) se mantenga dentro de un espectro óptimo.

Histogénesis, reparación, curación y renovación

El desarrollo del linaje de las células madre miógenas depende de la expresión de varios factores reguladores miógenos.

Los **mioblastos** derivan de una población autorrenovable de células madre miógenas multipotenciales que se originan en el embrión a la altura del mesodermo paraxial no segmentado (progenitores de los músculos craneales) o del mesodermo segmentado de las somitas (progenitores musculares epiméricos e hipoméricos). En el desarrollo embrionario inicial, estas células expresan el **factor de transcripción MyoD**, que, junto con otros factores miógenos reguladores (MRF), cumplen un papel fundamental en la activación de la expresión de genes específicos del músculo y en la diferenciación de todos los linajes musculares esqueléticos. La expresión del **gen de la miostatina** regulador negativo que conduce a la síntesis de **miostatina**, una proteína de 26 kDa perteneciente a la superfamilia proteica de la proteína morfógena ósea/ factor de crecimiento transformante β (BMP/TGF–β), logra un efecto equilibrante en el desarrollo del músculo esquelético. La miostatina ejerce un efecto inhibidor sobre el crecimiento y la diferenciación musculares. Se cree que MyoD regula preferentemente la expresión del gen de la miostatina y controla la miogénesis no sólo durante los periodos embrionario y fetal sino también en las etapas posnatales de desarrollo. Los fenotipos hipermusculares que se verifican en la inactivación del **gen de la miostatina** en animales y seres humanos, han confirmado el papel de la miostatina como un regulador negativo del desarrollo del musculo esquelético. Estudios experimentales han demostrado que la masa muscular se incrementa a través de la inhibición de la miostatina y el mecanismo de señalización de la miostatina podría ser un punto de intervención terapéutica poderoso en

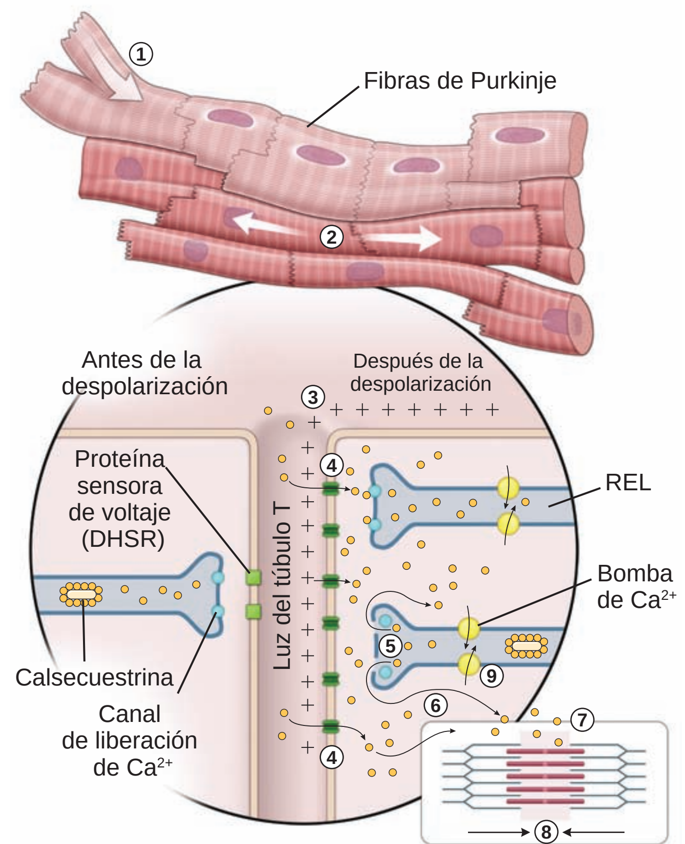


FIGURA 11-22 ▲ Resumen de los fenómenos que desencadenan la contracción del músculo cardíaco. V. el texto para una descripción detallada de los fenómenos indicados por los *números.*

el tratamiento de las enfermedades con atrofia muscular, como la distrofia muscular, la esclerosis lateral amiotrófica (ALS), el SIDA y el cáncer. La manipulación farmacológica de la expresión de la miostatina también podría conducir al desarrollo de nuevos métodos terapéuticos en una gran variedad de patologías musculoesqueléticas.

Los progenitores del músculo esquelético se diferencian en mioblastos iniciales y avanzados.

El músculo en desarrollo contiene dos tipos de mioblastos:

- Los **mioblastos iniciales** o **tempranos** son responsables por la formación de los **miotubos primarios**, estructuras similares a cadenas que se extienden entre los tendones del músculo en desarrollo. Los miotubos primarios están formados por la fusión casi sincrónica de los mioblastos iniciales. Los miotubos se someten a una mayor diferenciación en las fibras musculares esqueléticas maduras. Los miotubos primarios observados en el microscopio óptico exhiben una cadena de núcleos centrales múltiples rodeados por los miofilamentos.
- Los **mioblastos avanzados** o **tardíos** dan origen a los **miotubos secundarios**, los que se forman en la zona inervada del músculo en desarrollo donde los miotubos tienen contacto directo con las terminales nerviosas. Los miotubos secundarios continúan formándose porque se les fusionan secuencialmente nuevos mioblastos en posiciones aleatorias en toda su longitud. Los miotubos secundarios se caracterizan por tener un diámetro menor, núcleos más separados entre sí y una mayor cantidad de miofilamentos (fig. 11-17). En la fibra muscular madura multinucleada, los núcleos están todos en el sarcoplasma periférico, justo adentro de la membrana plasmática.

Algunos núcleos que parecen pertenecer a la fibra muscular esquelética, en realidad son núcleos de las células satélite.

En la última parte de desarrollo fetal, la población de células madre multipotenciales miógenas generan células satélite, que se caracterizan por la expresión del factor de transcripción Pax 7 (del inglés, *paired box*). En consecuencia, en un músculo en desarrollo, se mantiene una reserva de células no diferenciadas que tienen el potencial de sufrir diferenciación miógena. Estas son las **células satélite** y se interponen entre la membrana plasmática de la fibra muscular y su lámina externa. Las células satélite son pequeñas con escaso citoplasma, y constituyen del 2 % al 7 % de todos los núcleos asociados con una sola fibra muscular.

Con el microscopio óptico el citoplasma se confunde con el sarcoplasma de la fibra muscular, lo que dificulta su identificación. Cada célula satélite tiene un núcleo individual con una red de cromatina más densa y más gruesa que la de los núcleos de la célula muscular. Las células satélite son la causa de la capacidad de regeneración del músculo esquelético, pero ésta es limitada. Normalmente, son mitóticamente inactivas y debido al hecho de que expresan el factor de transcripción Pax7, pueden identificarse utilizando métodos de inmunofluorescencia (fig. 11-18). Sin embargo, después de una lesión del tejido muscular, algunas células satélite son activadas y se convierten en **precursores miógenos de las células musculares**; reingresan al ciclo celular y comienzan a coexpresar Pax7 con MyoD, que es un factor de transcripción clave para la diferenciación miógena. Las células precursoras miógenas después disminuyen la expresión de Pax7 y se diferencian, dando origen a nuevos mioblastos. Mientras la lámina externa permanezca intacta, los mioblastos se fusionan dentro de ella para formar miotubos, los que después maduran en una nueva fibra. En cambio, si la lámina externa se destruye, los fibroblastos reparan el sitio de la lesión con la consecuente formación de tejido de cicatrización.

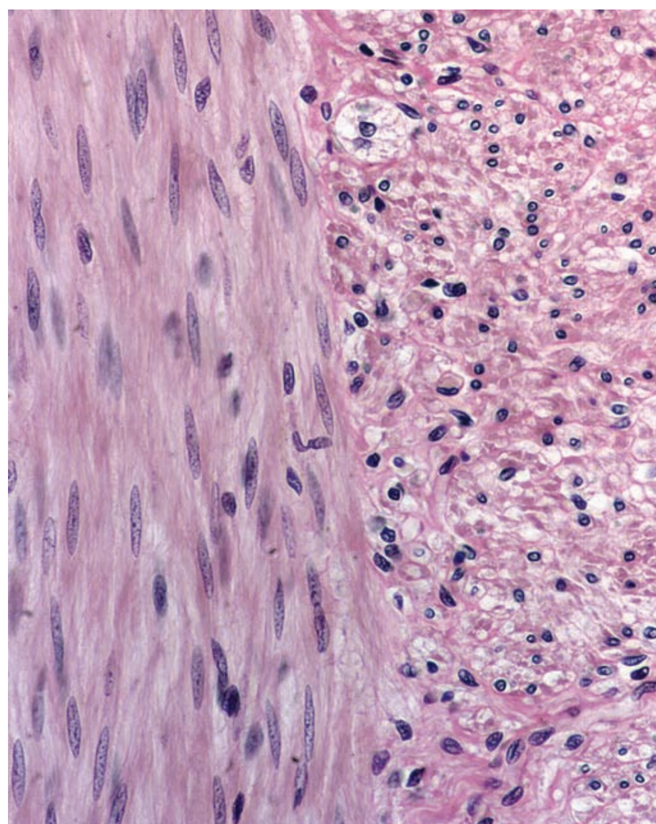


FIGURA 11-23 ▲ Fotomicrografía de músculo liso de un colon humano. El músculo liso que se muestra en esta fotomicrografía se dispone en dos capas. En la *izquierda*, las células musculares están seccionadas longitudinalmente; en la *derecha*, el corte es transversal. Las células musculares lisas son alargadas y tienen extremos estrechos. Obsérvese que los núcleos en las células musculares en corte longitudinal son alargados y sus extremos son romos para adaptarse a la forma celular. En cambio, los núcleos de las células musculares en corte transversal tienen una silueta circular. Asimismo, en este corte transversal parece que algunas células carecen de núcleo, un reflejo de que la célula se seccionó a la altura de uno de sus extremos. Además, obsérvese que los límites entre las fibras musculares lisas seccionadas en forma longitudinal, no son nítidos por el modo en que las células se ubican una sobre otra en el espesor del corte. 400 X.

Las **distrofias musculares** se caracterizan por degeneración progresiva de las fibras musculares esqueléticas, lo cual impone una exigencia constante a las células satélite para que reemplacen las fibras que se han degenerado. Al final, la reserva de células satélite se agota. Datos experimentales nuevos indican que durante este proceso, otras células miógenas adicionales se reclutan de la médula espinal y complementan las células satélite disponibles. Sin embargo, la velocidad de degeneración excede la de regeneración y su consecuencia es la pérdida de la función muscular. Una futura estrategia terapéutica para las distrofias

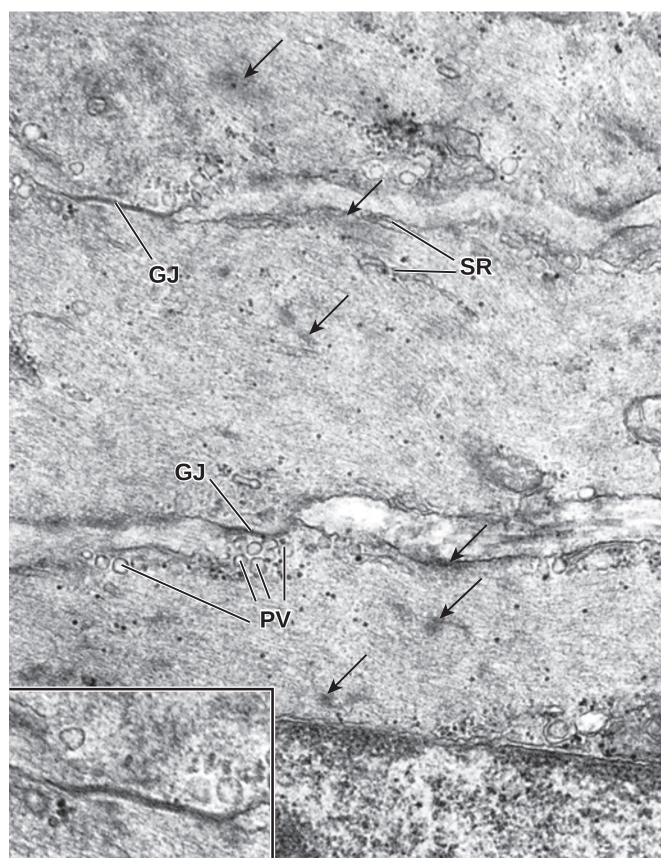


FIGURA 11-24 ▲ Fotomicrografía electrónica de células musculares lisas. Esta fotomicrografía electrónica muestra partes de tres células musculares lisas. El núcleo de una de las células se encuentra en la *parte inferior* de la fotomicrografía. Casi todo el citoplasma está ocupado por filamentos delgados (de actina), que apenas se distinguen con este aumento. Las densidades citoplasmáticas, o cuerpos densos, que contienen α-actinina, son visibles entre los miofilamentos *(flechas)*. También se señalan los elementos del retículo sarcoplásmico (*SR*) y de las vesículas pinocíticas *(PV)*. Las otras dos células en el *medio* y en la *parte superior* de la fotomicrografía poseen uniones de hendidura visibles (GJ) que permiten la comunicación entre las células adyacentes. Las *pequeñas partículas oscuras* son de glucógeno. 25 000 X. **Recuadro.** Ampliación de la unión de hendidura. Obsérvese la presencia de vesículas pinocíticas. 35 000 X.

musculares podría incluir el trasplante de células satélite o sus equivalentes miógenos medulares óseos en el músculo dañado.



MÚSCULO CARDÍACO

El **músculo cardíaco** tiene los mismos tipos y la misma organización de los filamentos contráctiles que el músculo esquelético. En consecuencia, las células musculares cardíacas y las fibras que forman exhiben estriaciones transversales evidentes en cortes histológicos de rutina. Además, las fibras musculares cardíacas exhiben bandas cruzadas bien teñidas, denominadas **discos intercalares**, que atraviesan las fibras de modo lineal o con frecuencia de una manera que recuerda las contrahuellas en una escalera (fig. 11-19 y lámina 24, pág. 379). Los discos intercalares son sitios de adhesión muy especializados entre células contiguas. Esta adhesión célula-célula lineal de las células musculares cardíacas produce “fibras” de longitud variable. Por lo tanto, a diferencia de las fibras musculares estriadas viscerales y esqueléticas que están constituidas por células individuales multinucleadas, las fibras musculares cardíacas están compuestas por numerosas células cilíndricas dispuestas extremo con extremo. Asimismo, algunas células musculares cardíacas en una fibra pueden unirse con dos o más células a través de los discos intercalares para crear, de ese modo, una fibra ramificada.

Estructura del músculo cardíaco

El núcleo del músculo cardíaco está en el centro de la célula.

La ubicación central del núcleo en las células musculares cardíacas es una característica que ayuda a distinguirlas de las fibras musculares esqueléticas multinucleadas, cuyos núcleos son subsarcolémicos. El microscopio electrónico de transmisión (MET) revela que las miofibrillas del músculo cardíaco se separan para rodear el núcleo, y así delimitan una región yuxtanuclear bicónica en donde se concentran los orgánulos celulares. Esta región posee mitocondrias abundantes y contiene el aparato de Golgi, gránulos del pigmento lipofuscina y glucógeno. En las aurículas cardíacas, los **gránulos atriales**, que miden entre 0,3 μm y 0,4 μm de diámetro, también se concentran en el citoplasma yuxtanuclear. Estos gránulos contienen dos hormonas polipeptídicas: el **factor natriurético atrial (ANF)** [lat., *natrium, sodium*] y el **factor natriurético encefálico (BNF).** Ambas hormonas son diuréticas y afectan la excreción urinaria de sodio. Inhiben la secreción de renina por el riñón y la secreción de la aldosterona por la glándula suprarrenal. También inhiben las contracciones del músculo liso vascular. En la insuficiencia cardíaca congestiva, la concentración de BNF circulante se incrementa.

Junto a cada miofibrilla, se hallan muchas mitocondrias grandes y depósitos de glucógeno.

Además de la mitocondria yuxtanuclear, las células musculares cardíacas se caracterizan por presentar grandes mitocondrias que están muy apretadas entre las miofibrillas. Estas mitocondrias voluminosas con frecuencia se extienden por toda la longitud de un sarcómero y contienen numerosas crestas muy juntas (fig. 11-20). Las concentraciones de gránulos de glucógeno también se localizan entre las miofibrillas. Por lo tanto, las estructuras que almacenan energía (gránulos de glucógeno) y las estructuras que liberan y recapturan energía (mitocondrias) se ubican contiguas a las estructuras (miofibrillas) que utilizan la energía para impulsar la contracción.

Los discos intercalares consisten en uniones entre las células musculares cardíacas.

Como ya se mencionó, el **disco intercalar** representa el sitio de unión entre las células musculares cardíacas. Con el microscopio óptico, el disco aparece como una estructura lineal bien teñida que está orientada en forma transversal respecto de la fibra muscular. A menudo, consiste en segmentos cortos dispuestos en forma de peldaños de una escalera (fig. 11-21). Cuando el sitio de un disco intercalado se examina con el MET, la estructura de tinción intensa, visible con el microscopio óptico, puede atribuirse a la presencia de un **componente transversal** que cruza las fibras en ángulo recto con respecto a las miofibrillas. El componente transversal es análogo a las contrahuellas de los escalones de una escalera. Un componente lateral (no visible con el microscopio óptico)

FIGURA 11-25 ▲ Fotomicrografía electrónica que muestra densidades citoplasmáticas en células musculares lisas vasculares. Recuadro superior. El plano de corte sólo incluye las células musculares lisas en la pared vascular. El *rectángulo* en el *detalle* muestra porciones de tres células musculares lisas que aparecen con más aumento en la fotomicrografía electrónica grande. Las densidades citoplasmáticas con contenido de α-actinina (*flechas simples*) suelen aparecer como masas irregulares, que en algunos casos entran en contacto con la membrana plasmática y se adhieren a ella. La célula en el centro de la fotomicrografía se seccionó en un plano más cercano a su superficie y muestra las mismas densidades como una estructura ramificada (*flechas dobles*). Un modelo tridimensional de las densidades citoplasmáticas delataría su aspecto de red anastomosada. *BL*, lámina basal (externa); *PV*, vesículas pinocíticas. 27 000 X. Recuadro inferior. Más aumento de las densidades citoplasmáticas adheridas a la membrana plasmática del área indicada por el *rectángulo*. Obsérvese que cada célula posee una lámina basal (externa). Además, las vesículas pinocíticas aparecen en diferentes etapas de su formación. 49 500 X.

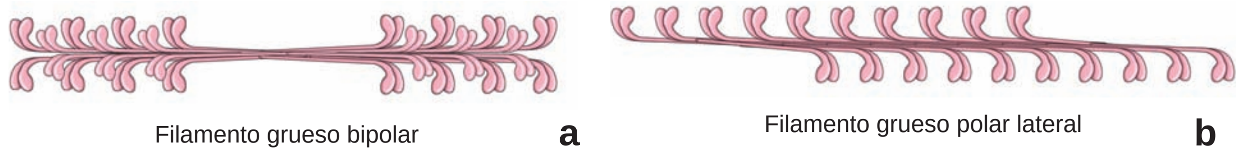


FIGURA 11-26 ▲ Comparación de los filamentos de miosina del músculo esquelético y del músculo liso. Esta representación gráfica muestra las diferentes organizaciones de los filamentos gruesos de miosina. **a.** Los filamentos gruesos bipolares están presentes en el músculo esquelético y cardíaco. Sus moléculas de miosina se organizan en forma paralela-antiparalela helicoidal con sus cabezas globulares proyectándose desde ambos extremos del filamento. Este filamento tiene una "zona desnuda" en su segmento medio, que no posee cabezas globulares. **b.** Los filamentos gruesos no helicoidales polares laterales están presentes en el músculo liso. En estos filamentos, las moléculas de miosina II están desfasadas en paralelo por dos vecinas inmediatas y también se encuentran unidas a una homóloga antiparalela mediante una superposición breve a la altura del extremo terminal de sus colas. La polaridad de las cabezas de miosina es la misma a todo lo largo de la longitud de un lado del filamento y es contraria en el lado opuesto. No hay una "zona desnuda" central; en cambio, el filamento exhibe extremos desnudos adelgazados asimétricos.

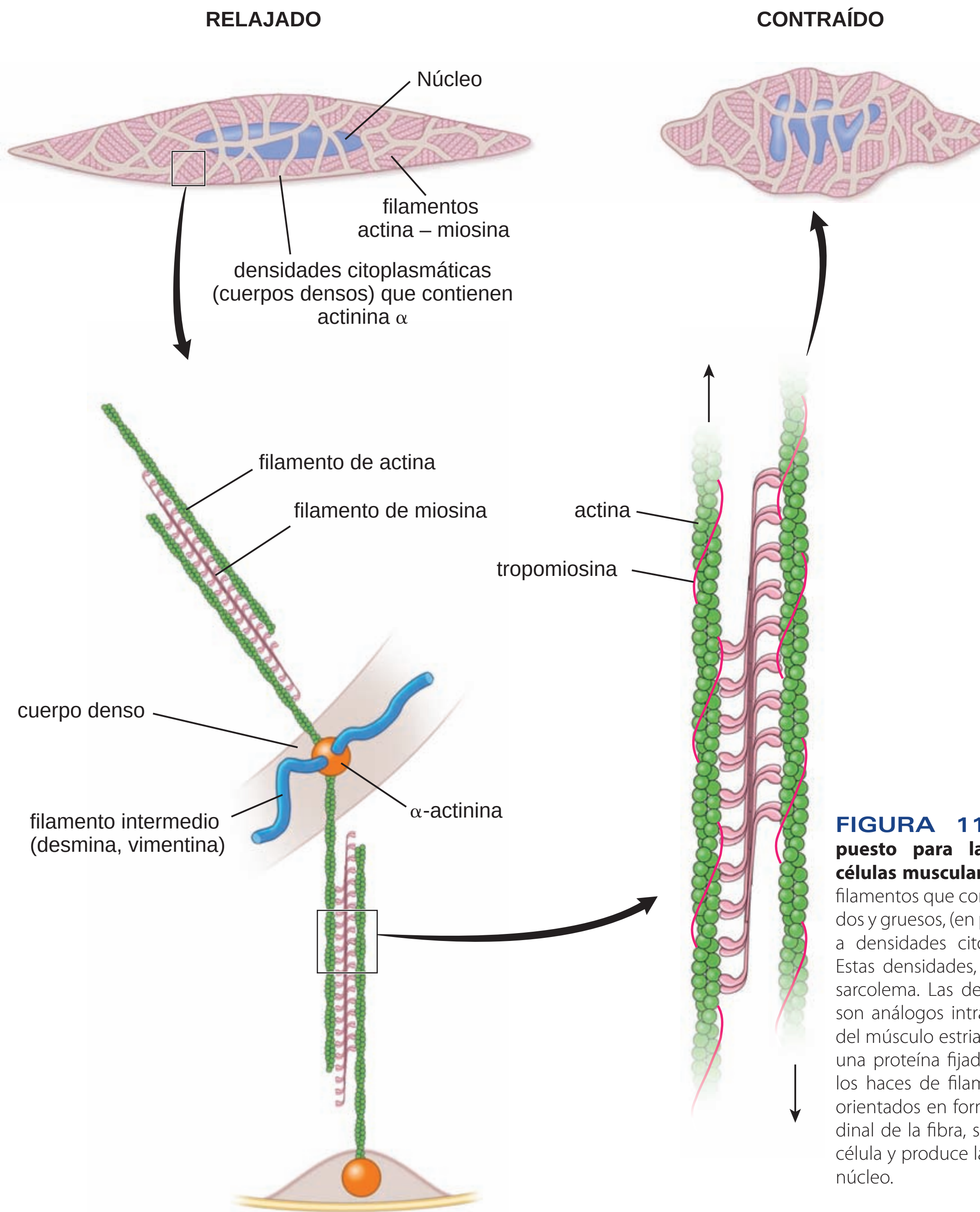


FIGURA 11-27 ▲ Modelo propuesto para la contracción de las células musculares lisas. Haces de miofilamentos que contienen filamentos delgados y gruesos, (en pardo oscuro) se adhieren a densidades citoplasmáticas (en beige). Estas densidades, a su vez, se adhieren al sarcolema. Las densidades citoplasmáticas son análogos intracelulares de las líneas Z del músculo estriado. Contienen α-actinina, una proteína fijadora de actina. Dado que los haces de filamentos contráctiles están orientados en forma oblicua al eje longitudinal de la fibra, su contracción acorta a la célula y produce la forma en "tirabuzón" del núcleo.

ocupa una serie de superficies perpendiculares al componente transversal y se ubica paralelo a las miofibrillas. El **componente lateral** es análogo a las huellas de los escalones de una escalera. Ambos componentes del disco intercalar contienen uniones célula-célula especializadas entre las células musculares cardíacas contiguas:

- **Fascia adherens** (unión de adherencia) es el principal constituyente del componente transversal del disco intercalar y es la causa de que éste se vea en los preparados de rutina teñidos con H&E. Sostiene las células musculares cardíacas por sus extremos para formar la fibra muscular cardíaca funcional (v. fig. 5-20, pág. 139). Siempre aparece como un límite transversal entre las células musculares cardíacas. El MET revela un espacio intercelular entre las células contiguas, que se llena con material electrodenso semejante al hallado en la zonula adherens de los epitelios. La fascia adherens sirve como el sitio en el que los filamentos delgados del sarcómero terminal se fijan a la membrana plasmática. De esta forma, la fascia adherens es similar desde el punto de vista funcional a la zonula adherens de los epitelios, en donde también se fijan los filamentos de actina del velo terminal.
- **Maculae adherentes** (desmosomas) unen las células musculares individuales entre sí. La maculae adherens ayuda a evitar que las células se separen ante la tensión de las contracciones regulares repetidas. Refuerzan la fascia adherens y se encuentran tanto en el componente transversal como en el lateral de los discos intercalares.
- **Uniones de hendidura** (uniones de comunicación) constituyen el principal elemento estructural del componente lateral del disco intercalar. Las uniones de hendidura pro-

porcionan continuidad iónica entre las células musculares cardíacas contiguas y así dejan que las macromoléculas de información pasen de una célula a la otra. Este intercambio permite que las fibras musculares cardíacas se comporten como un sincitio al tiempo que retienen la integridad y la individualidad celular. La posición de las uniones de hendidura sobre las superficies laterales de los discos intercalares las protegen de las fuerzas generadas durante la contracción.

En las células musculares cardíacas, el REL se organiza en una red individual a lo largo del sarcómero, que se extiende de una línea Z a otra línea Z.

El REL del músculo cardíaco no está tan bien organizado como el del músculo esquelético. No separa los haces de miofilamentos en miofibrillas bien definidas. Los túbulos T del músculo cardíaco penetran en los haces de miofilamentos a la altura de la línea Z, entre los extremos de la red de REL. Por consiguiente, hay un solo túbulo T por sarcómero en el músculo cardíaco. Pequeñas cisternas terminales del REL interaccionan con los túbulos T para formar una **díada** a la altura de la línea Z (v. fig. 11-20). La lámina externa se adhiere a la membrana plasmática invaginada del túbulo T al penetrar en el citoplasma de la célula muscular. Los túbulos T son más grandes y más abundantes en el músculo cardíaco ventricular que en el músculo esquelético. Sin embargo, son menos numerosos en el músculo cardíaco atrial.

El paso de Ca^{2+} desde la luz del túbulo T al sarcoplasma de la célula muscular cardíaca es indispensable para el inicio del ciclo de la contracción.

Como se comentó en la sección sobre tejido muscular esquelético, la despolarización de la membrana del túbulo T activa las **proteínas sensoras de voltaje (DHSR)** que son similares en estructura y función a los conductos de Ca^{2+}. A diferencia de lo que ocurre en el músculo esquelético, la despolarización de larga duración en el músculo cardíaco activa las DHSR y estimula su lento cambio de conformación hasta convertirse en conductos de Ca^{2+} funcionales (fig. 11-22). Por consiguiente, en esta primera etapa del ciclo de contracción del músculo cardíaco, el Ca^{2+} de la luz del túbulo T se transporta hacia el sarcoplasma de la célula muscular cardíaca, lo cual abre los **conductos con compuerta para la liberación de Ca^{2+}** en los sacos terminales del retículo sarcoplásmico. Estos conductos del retículo sarcoplásmico están compuestos por la **isoforma de los receptores de rianodina RyR2**, que es la isoforma principal en el músculo cardíaco. Este **mecanismo de liberación de calcio activado por calcio** causa una rápida liberación masiva de Ca^{2+} que inicia los pasos subsiguientes del ciclo de contracción, los cuales son idénticos a los del músculo esquelético. Las diferencias entre la iniciación de las contracciones del músculo cardíaco y del esquelético, la despolarización de la membrana de duración más larga y la activación de los conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje en la pared del túbulo T, provocan un retraso de aproximadamente 200 milisegundos desde el comienzo de la despolarización en la contracción muscular cardíaca (v. fig. 11-22). Además, a diferencia de lo que ocurre en el músculo esquelético, la liberación sola de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico no es suficiente para iniciar la contracción muscular cardíaca.

Las células musculares especializadas de conducción cardíaca (células de Purkinje) exhiben una contracción rítmica espontánea.

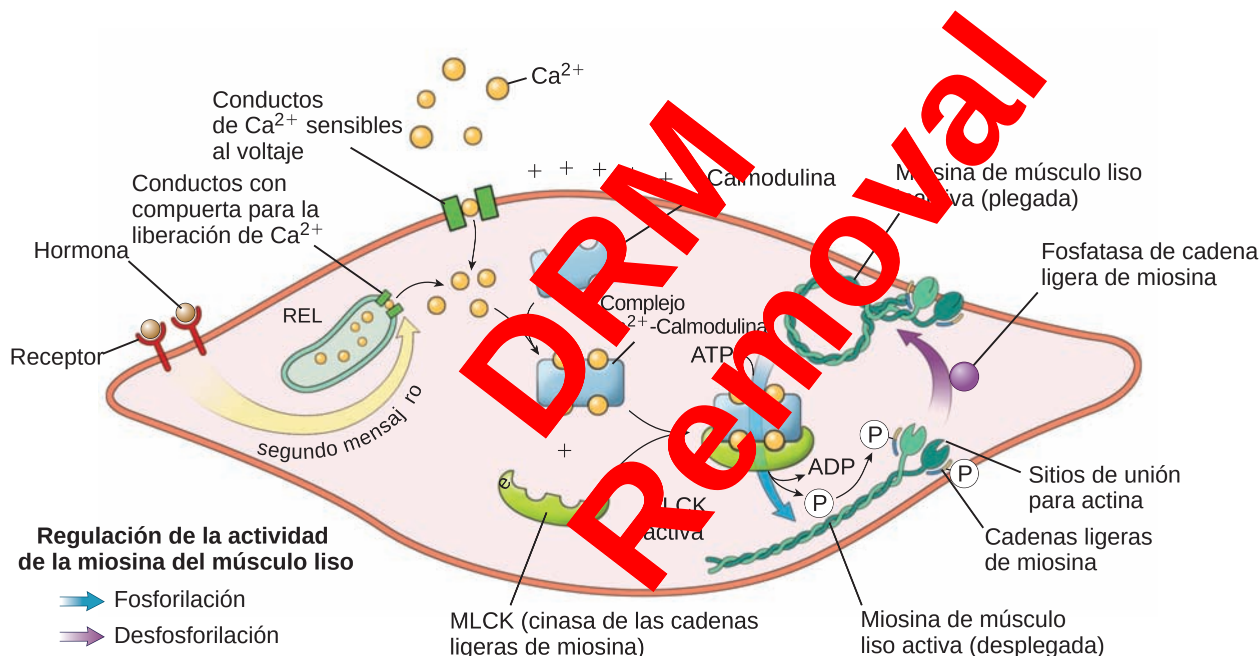


FIGURA 11-28 ▲ Representación esquemática que ilustra los pasos que conducen al inicio de la contracción del músculo liso. Para iniciar la contracción del músculo liso, es necesario un aumento de la concentración de Ca^{2+} dentro del citosol. Este incremento se logra por la despolarización inicial de la membrana celular o por estimulación hormonal de los receptores superficiales de la célula. El Ca^{2+} intracitosólico se une a la calmodulina (cuatro iones de Ca^{2+} por cada molécula de calmodulina) para formar el complejo Ca^{2+}- calmodulina. Luego, este complejo se une a la cinasa de las cadenas ligeras de miosina *(MLCK)* para fosforilar una de las dos cadenas ligeras reguladoras de la molécula de miosina del músculo liso. Una vez fosforilada, la miosina cambia su conformación de inactiva (plegada) a activa (desplegada), la que puede entonces ensamblarse en los filamentos polares laterales. El sitio de unión para la actina en la cabeza de miosina está activado, permitiéndole que se una al filamento de actina. En la presencia de ATP, la cabeza de miosina se curva, produciendo la contracción. La desfosforilación de las moléculas de miosina del músculo liso producida por la fosfatasa promueve el desarme de los filamentos de miosina. *REL*, retículo endoplásmico liso.

La contracción espontánea intrínseca o latido del músculo cardíaco se observa tanto en las células musculares cardíacas embrionarias como en las células musculares cardíacas de cultivos de tejidos. El latido cardíaco se inicia, se regula localmente y se coordina por células musculares cardíacas modificadas que están especializadas y se denominan **células de conducción cardíaca** (lámina 25, pág. 381). Estas células se organizan en nódulos y fibras de conducción muy especializadas llamadas **fibras de Purkinje** que generan y transmiten con rapidez el impulso contráctil a las diversas partes del miocardio en una secuencia precisa.

A diferencia de las células musculares cardíacas, las células de las fibras de Purkinje son más grandes y sus miofibrillas se localizan en gran parte en la periferia celular. El citoplasma entre el núcleo y las miofibrillas ubicadas en la periferia se tiñen muy poco debido a la gran cantidad de glucógeno presente en esta parte de la célula. Las fibras de Purkinje, en su mayoría, carecen de túbulos T. En algunas ocasiones, se pueden encontrar túbulos T y su frecuencia depende del tamaño del corazón.

En los nódulos terminan las fibras nerviosas simpáticas y parasimpáticas. La estimulación simpática acelera el latido cardíaco porque aumenta la frecuencia de los impulsos transmitidos a las células de conducción cardíaca. La estimulación parasimpática torna más lento el latido cardíaco porque disminuye la frecuencia de los impulsos. Los impulsos transmitidos por estos nervios no inician la contracción sino que sólo modifican la frecuencia de la contracción muscular cardíaca intrínseca por sus efectos sobre los nódulos. La estructura y las funciones del sistema de conducción cardíaco se describen en el cap. 13, sistema cardiovascular.

Los fenómenos que conducen a la contracción del músculo cardíaco pueden resumirse en una serie de pasos.

Los fenómenos que ocurren en la contracción muscular cardíaca son los siguientes (los números se corresponden con los de la fig. 11-22):

1. La contracción de la fibra muscular cardíaca se inicia cuando la despolarización de la membrana celular propagada junto con las fibras de Purkinje alcanza su destino en los miocitos cardíacos.
2. La despolarización general se extiende sobre la membrana plasmática de la célula muscular, lo que causa la apertura de los conductos de Na^{2+} activados por voltaje. El Na^{2+} entra en la célula.
3. La despolarización general continúa a través de las membranas de los túbulos T.
4. Las proteínas sensoras de voltaje (DHSR) de la membrana plasmática de los túbulos T cambian su conformación hasta convertirse en conductos de Ca^{2+} funcionales.
5. El aumento en la concentración citoplasmática de Ca^{2+} abre los conductos con compuertas para la liberación de Ca^{2+}, RyR2, en el retículo sarcoplásmico.
6. El Ca^{2+} se libera con rapidez del retículo sarcoplásmico e incrementa la reserva de Ca^{2+} que ingresó al sarcoplasma a través de los conductos de calcio en la membrana plasmática.
7. El Ca^{2+} acumulado se difunde a los miofilamentos, donde se fija a la porción TnC del complejo de troponina.
8. Se inicia el ciclo de los puentes transversales de actomiosina semejante al del músculo esquelético.
9. El Ca^{2+} es devuelto a las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, donde se concentra y es capturado por la calsecuestrina, una proteína de fijadora de Ca^{2+}.

Lesión y reparación

Una lesión localizada del tejido muscular cardíaco con muerte de las células se repara con la formación de tejido conjuntivo fibroso. En consecuencia, la función cardíaca se interrumpe en el sitio de la lesión. Este patrón de lesión y reparación se observa en el **infarto del miocardio** (IM) no letal. La confirmación del IM en una persona puede hacerse a través de la detección de marcadores específicos en la sangre. Estos marcadores son las subunidades estructurales TnI y TnT del complejo de la troponina cardíaca. Suelen aparecer en la circulación unas 3 h a 12 h después de un IM. La concentración de TnI permanece elevada hasta 2 semanas desde el momento que se produjo la lesión inicial; por consiguiente, se considera un marcador excelente para el diagnóstico del IM que ha ocurrido recientemente.

Las células musculares cardíacas maduras tienen la capacidad de dividirse.

Antes se creía que las células musculares cardíacas destruidas no podían ser reemplazadas por nuevas células musculares. Estudios recientes de corazones extraídos de pacientes que recibieron trasplantes, detectaron núcleos en proceso de mitosis. Si bien la cantidad de núcleos mitóticos en estos corazones es escasa (0,1 %), el fenómeno indica que las células dañadas poseen el potencial de ser reemplazadas. En el futuro tal vez sea posible desarrollar un método que induzca la regeneración

CUADRO 11-4 Consideraciones funcionales: comparación de los tres tipos de músculo

El músculo cardíaco comparte características estructurales y funcionales con el músculo esquelético y el músculo liso. Tanto en el músculo cardíaco como en el esquelético, los elementos contráctiles, los filamentos gruesos y finos, están organizados en sarcómeros rodeados por el REL y las mitocondrias. Tanto las células musculares cardíacas como las lisas retienen su individualidad, aunque ambas están en comunicación funcional con sus células vecinas a través de uniones de hendidura. Además, las células musculares cardíacas y lisas tienen una contracción espontánea que es regulada pero no es iniciada por un estímulo hormonal o autónomo. Ambas poseen núcleos centrales y orgánulos perinucleares. Estas características comunes indican que el músculo cardíaco habría evolucionado en la dirección del músculo esquelético a partir del músculo liso de sistemas circulatorios primitivos. En la tabla adjunta se reseñan las características principales de los tres tipos de músculo.

CUADRO 11-4 Consideraciones funcionales: comparación de los tres tipos de músculo (continuación)

Comparación de los tres tipos de músculo

	Esquelético	Cardíaco	Liso
Características estructurales			
Célula muscular	Célula grande, alargada, 10 μm a 100 μm de diámetro, hasta 100 cm de longitud (m. sartorio)	Célula corta, angosta, 10 μm a 100 μm de diámetro, 80 μm a 100 μm de longitud	Célula corta, alargada, fusiforme, 0,2 μm a 2 μm de diámetro, 20 μm a 200 μm de longitud
Ubicación	Músculos del esqueleto, estriados viscerales (p. ej., lengua, esófago, diafragma)	Corazón, venas cava superior e inferior y venas pulmonares	Vasos, órganos y vísceras
Componentes de tejido conjuntivo	Epimisio, perimisio, endomisio	Endomisio (tejido conjuntivo subendocárdico y subpericárdico)	Endomisio, vainas y fascículos
Fibra	Célula muscular esquelética individual	Disposición ramificada lineal de varias células musculares	Célula muscular lisa individual
Estriación	Sí	Sí	No
Núcleo	Muchos, periféricos	Único, central, rodeado por una región yuxtanuclear	Único, central
Túbulos T	Si, a la altura de la unión A–I (tríada: con dos cisternas terminales), dos túbulos T por sarcómero	Si, a la altura de las líneas Z (díada: con cisterna terminal pequeña), un túbulo T por sarcómero; la fibras de Purkinje tienen menor cantidad de túbulos T	No, REL bien desarrollado, muchas invaginaciones y vesículas semejantes a cavéolas
Uniones célula–célula	No	Discos intercalares con 1. Fasciae adherentes 2. Macula adherens (desmosoma) 3. Uniones de hendidura	Uniones de hendidura (nexos)
Características especiales	Túbulos T y REL bien desarrollados	Discos Intercalares	Cuerpos densos, cavéolas y vesículas citoplasmáticas
Funciones			
Tipo de inervación	Voluntaria	Involuntaria	Involuntaria
Inervación eferente	Somática	Autónoma	Autónoma
Tipo de contracción	"Todo o nada" (fibras tipo I y tipo II)	"Todo o nada" rítmica (marcapasos, sistema de conducción cardíaca)	Contracciones lentas, parciales, rítmicas y espontáneas (marcapasos gástricos)
Regulación de la contracción	Por fijación de Ca^{2+} en la TnC, causa el movimiento de la tropomiosina y deja expuestos los sitios de unión para la miosina en los filamentos de actina	Por fijación de Ca^{2+} en la TnC, causa movimiento de la tropomiosina y deja expuestos los sitios de unión para la miosina en los filamentos de actina	Por fosforilación de las cadenas ligeras de miosina por la cinasa de dichas cadenas en presencia del complejo Ca^{2+}-calmodulina
Crecimiento y regeneración			
Mitosis	No	No (en condiciones normales)	Sí
Respuesta a la demanda	Hipertrofia	Hipertrofia	Hipertrofia e hiperplasia
Regeneración	Limitada (células satélite y células miógenas de la médula ósea)	No (en condiciones normales)	Sí

REL, retículo endoplásmico liso; *TnC*, troponina-C.

del músculo cardíaco humano para reemplazar las células dañadas con tejido sano.



MÚSCULO LISO

El **músculo liso** en general se presenta en forma de haces o láminas de células fusiformes alargadas con finos extremos aguzados (fig. 11-23 y lámina 26, pág. 383). Las células musculares lisas, también llamadas **fibras**, carecen del patrón estriado que se encuentra en los músculos cardíaco y esquelético. Tienen una longitud desde 20 µm en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos hasta cerca de 200 µm en la pared del intestino; pueden alcanzar los 500 µm en la pared del útero durante la gestación. Las células musculares lisas están interconectadas por **uniones de hendidura**, que son las uniones de comunicación especializadas entre las células (fig. 11-24). Las pequeñas moléculas o iones pueden pasar de una célula a otra a través de estas uniones y provee vínculos de comunicación que regulan la contracción del haz o la lámina completa del músculo liso.

Debido a las concentraciones de actina y miosina que contiene, el citoplasma del músculo liso se tiñe de manera bastante uniforme en las preparaciones de rutina coloreadas con H&E. Los núcleos en el músculo liso se ubican en el centro de la célula y con frecuencia tienen un aspecto de tirabuzón en el corte longitudinal. Esta característica se debe a la contracción de la célula durante la fijación y suele ser útil para distinguir las células musculares lisas de los fibroblastos en los cortes histológicos de rutina. En una célula no contraída, el núcleo aparece como una estructura alargada con bordes romos, ubicado en el centro del eje celular. Cuando el núcleo queda incluido en un corte transversal de una fibra muscular lisa, aparece como una silueta redondeada o circular sin importar que la célula esté contraída o relajada. El MET muestra que la mayor parte de los orgánulos citoplasmáticos están concentrados en cada extremo del núcleo. Éstos incluyen abundantes mitocondrias, algunas cisternas del RER, ribosomas libres, gránulos de glucógeno y un pequeño aparato de Golgi.

Estructura del músculo liso

Las células musculares lisas poseen un aparato contráctil de filamentos delgados y gruesos y un citoesqueleto de filamentos intermedios de desmina y vimentina.

El resto del sarcoplasma está repleto de **filamentos delgados** que forman una parte del aparato contráctil. Los **filamentos gruesos de miosina** están dispersos por todo el sarcoplasma de la célula muscular lisa. Son muy lábiles y tienden a desaparecer durante la preparación del tejido. Sin embargo, se pueden utilizar técnicas especiales para retener la integridad estructural de los filamentos gruesos y, así, identificarlos con el MET. Los filamentos delgados en una célula muscular lisa están adheridos a las **densidades citoplasmáticas** o **cuerpos densos** que son visibles entre los filamentos (fig. 11-25). Estas estructuras se distribuyen por todo el sarcoplasma en una red de filamentos intermedios de la proteína **desmina**. Los filamentos intermedios son parte del citoesqueleto celular. Nótese que la célula muscular lisa contiene filamentos de **vimentina** además de los filamentos de desmina.

Los componentes del aparato contráctil en las células musculares lisas son los siguientes.

- **Filamentos delgados** que contienen **actina**, la isoforma muscular lisa de la **tropomiosina** y dos proteínas específicas de músculo liso, la **caldesmona** y la **calponina**. No hay troponina asociada con la tropomiosina muscular lisa. La actina participa en la interacción generadora de fuerza con las moléculas de miosina del músculo liso (SMM). La investigación señala que la posición de la tropomiosina en el filamento de actina está regulada por la fosforilación de las cabezas de la miosina. La caldesmona (de 120 kDa a 150 kDa) y la calponina (34 kDa) son proteínas fijadoras de actina que bloquean el sitio de unión para la miosina. La acción de estas proteínas es dependiente del Ca^{2+} y también está controlada por la fosforilación de las cabezas de la miosina.
- **Filamentos gruesos** que contienen **miosina del músculo liso** y difieren levemente de los que se encuentran en el músculo esquelético. También están compuestos por dos **cadenas pesadas** de polipéptidos y cuatro **cadenas ligeras**. Sin embargo, la estructura de los filamentos gruesos en el músculo liso es diferente de la de aquellos que están en el músculo esquelético. En lugar de tener una disposición bipolar, las moléculas de SMM están orientadas en una dirección en un lado del filamento y en una dirección opuesta en el otro lado. En esta distribución, las moléculas de miosina están escalonadas en paralelo entre dos vecinas inmediatas y también están unidas a una compañera antiparalela mediante una superposición breve en el extremo distal de sus colas (fig. 11-26). La polaridad de las cabezas de la miosina es la misma en toda la longitud de un lado del filamento y la opuesta en el otro lado. Este **filamento de miosina polar lateral** tampoco tiene una "región desnuda" sino que, en cambio, tiene extremos desnudos aguzados asimétricos. Esta organización maximiza la interacción entre los filamentos gruesos y delgados, lo que permite que los filamentos delgados superpuestos sean arrastrados en toda la longitud de los filamentos gruesos.
  Varias proteínas más se asocian con el aparato contráctil y son indispensables para el inicio o regulación de las contracciones del músculo liso.
- **Cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK)** es una enzima de 130 kDa a 150 kDa que es importante en el mecanismo de contracción en el músculo liso. Inicia el ciclo de la contracción después de su activación por el complejo de Ca^{2+}-calmodulina. La MLCK activa forforila una de las cadenas ligeras reguladoras de la miosina para permitirle formar un enlace cruzado con los filamentos de actina.
- **Calmodulina**, una proteína fijadora de Ca^{2+} de 17 kDa relacionada con la TnC del músculo esquelético, que regula la concentración intracelular de Ca^{2+}. Un **complejo Ca^{2+}-calmodulina** se fija a la MLCK para activar esta enzima. Junto con la caldesmona, también regularía su fosforilación y su separación de la actina F.
- **α-actinina**, una proteína de 31 kDa, que forma el componente estructural de los cuerpos densos.

Los cuerpos densos proveen un sitio de fijación para los filamentos delgados y los filamentos intermedios.

Los **cuerpos densos** contienen una variedad de proteínas de placa de adhesión, incluida la **α-actinina**, que fijan filamentos tanto delgados como intermedios al sarcolema, en forma directa o indirecta. Cumplen un papel importante en la transmisión de fuerzas contráctiles generadas dentro de la célula hacia la superficie celular, lo que altera la forma de la célula (fig. 11-27). Los cuerpos densos son análogos intracelulares de las líneas Z del músculo estriado. Sustenta este concepto el hallazgo de que los cuerpos densos, si bien con frecuencia se ven como pequeños cuerpos electrodensos irregulares y aislados, también pueden aparecer como estructuras lineales irregulares. En cortes fortuitos, exhiben una configuración ramificada consistente con una red anastomótica tridimensional, que se extiende desde el sarcolema hacia el interior de la célula (v. fig. 11-25).

La contracción en los músculos lisos se inicia por una variedad de impulsos que incluyen estímulos mecánicos, eléctricos y químicos.

Los mecanismos que causan la contracción de las células de músculo liso son muy diferentes de los de las células del músculo estriado. El músculo liso tiene diversos mecanismos de transducción de señales que inician y modulan la contracción de sus células. Todos ellos conducen a la elevación de la concentración intracelular de Ca^{2+}, que es la responsable directa de la contracción muscular. Por lo tanto, la contracción muscular puede desencadenarse por lo siguiente.

- **Impulsos mecánicos**, como el estiramiento pasivo del musculo liso vascular. Los impulsos mecánicos activan los conductos iónicos mecanosensibles que conducen al inicio de la contracción muscular espontánea (reflejo miógeno).
- **Despolarizaciones eléctricas** como las que ocurren durante la estimulación nerviosa del músculo liso. La liberación de los neurotransmisores acetilcolina y noradrenalina desde sus terminaciones nerviosas sinápticas, estimulan los receptores ubicados en la membrana plasmática neuronal y cambian el potencial de la membrana. Esto causa la apertura de los **conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje** (v. más adelante).
- **Estímulos químicos**, como los producidos por la angiotensina II, la vasopresina o el tromboxano A_2, que actúan sobre receptores de membrana celular específicos y conducen a la contracción muscular. Estas sustancias utilizan **mecanismos de segundo mensajero** que no requieren la generación de un potencial de acción y la despolarización celular para desencadenar la contracción. Los mecanismos de segundo mensajero más comúnmente utilizados por el músculo liso son los mecanismos del **inositol 1,4,5-trifosfato (IP3)**, los **acoplados a la proteína G**, y el del **óxido nítrico (NO)-cGMP**.

Las células musculares lisas carecen de un sistema T.

Un aspecto característico de las células musculares lisas es la presencia de gran cantidad de invaginaciones de la membrana celular que parecen **cavéolas** (v. fig. 11-24). Bajo la membrana plasmática y con frecuencia cercanas a las pocas cisternas del REL, se encuentran vesículas citoplasmáticas. Se cree que las invaginaciones de la membrana celular y las vesículas subyacentes junto con el REL funcionan de una manera análoga al sistema T del músculo estriado para entregar Ca^{2+} al citoplasma. Las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} son muy importantes en la regulación de la contracción del músculo liso.

Una elevación en las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} en el músculo liso, se logra por la despolarización de la membrana celular con la ulterior activación de los **conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje** o por la activación directa de los **conductos con compuerta para la liberación de Ca^{2+}** (receptores de rianodina modificados) en el REL por una molécula de segundo mensajero, en general IP_3. El receptor IP_3 se localiza en la membrana del REL y tiene propiedades similares a las de los conductos con compuerta para la liberación de Ca^{2+}. En una célula no contraída, la cantidad de Ca^{2+} que entra a la célula después de la activación de los conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje, suele ser insuficiente para iniciar la contracción del músculo liso y necesita ser complementada con la liberación de Ca^{2+} desde el REL. Luego, el Ca^{2+} se une a la **calmodulina**, la que activa la fosforilación de la **cinasa de las cadenas ligeras de la miosina** para iniciar la contracción. Después de que comienza el ciclo de contracción, el Ca^{2+} es retirado del sarcoplasma por las **bombas de calcio dependientes de ATP** y se vuelve a secuestrar en el REL o se envía al entorno extracelular.

La contracción del músculo liso se inicia por un cambio mediado por Ca^{2+} en los filamentos gruesos que utiliza el sistema calmodulina-cinasa de las cadenas ligeras de la miosina.

Una versión modificada del modelo de deslizamiento de los filamentos puede explicar la contracción tanto en el músculo estriado como en el liso (v. fig. 11-27). Como en el músculo estriado, la contracción se inicia por un incremento en la concentración de Ca^{2+} en el citosol, pero la contracción no ocurre a través de un complejo troponina – tropomiosina sobre el filamento delgado. En realidad, en el músculo liso, un incremento en la concentración de Ca^{2+} estimula una **cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK)** para fosforilar una de las dos **cadenas ligeras reguladoras** de la molécula de **miosina del músculo liso**. El Ca^{2+} se fija a la calmodulina para formar el **complejo Ca^{2+}-calmodulina**, el que a su vez se fija a la MLCK para activar la reacción de fosforilación de la cadena ligera reguladora de la miosina (fig. 11-28). Cuando la cadena ligera es fosforilada, el SMM cambia su conformación de una configuración inactiva (plegada) a una activa (desplegada) que puede adherirse a los **filamentos de miosina polares laterales.** La fosforilación también activa el sitio de fijación para la actina en la cabeza de la miosina, lo que permite la adhesión al filamento de actina. En presencia de ATP, la cabeza de la miosina se flexiona y produce la contracción. Cuando se desfosforila, la cabeza de la miosina se disocia de la actina. Esta fosforilación ocurre lentamente y con frecuencia toma hasta un segundo alcanzar la contracción máxima. Además, la desfosforilación promueve el desarmado de los filamentos de miosina y el regreso de la miosina a su estado de plegado inactivo (v. fig. 11-28). El SMM hidroliza el ATP en cerca del 10 % de la proporción que le corresponde al músculo esquelético, lo que produce un ciclo lento de formación de puentes cruzados cuyo resultado es una concentración lenta de estas células. Por consiguiente, las células musculares lisas y las células no musculares que se contraen mediante el

mismo mecanismo, son capaces de tener contracciones sostenidas durante lapsos prolongados con el uso de sólo el 10 % del ATP que utilizaría una célula muscular estriada para realizar el mismo trabajo.

La fuerza de la contracción del músculo liso puede mantenerse durante lapsos prolongados en un "estado trabado".

Además de la fosforilación normal de las cadenas ligeras reguladoras de la miosina, las células musculares lisas poseen un mecanismo secundario que les permite mantener una contracción prolongada con un gasto mínimo de ATP. Este mecanismo se detecta, por ejemplo, en los músculos lisos vasculares y se utiliza para mantener la fuerza de la contracción (tono de los vasos sanguíneos) durante un largo tiempo. Este llamado **estado trabado** de la contracción del músculo liso ocurre después de la fosforilación inicial de la miosina dependiente de Ca^{2+}. La cabeza de la miosina adherida a la molécula de actina se desfosforila, lo que causa una disminución de su actividad ATPasa. Como consecuencia de la reducción de la actividad del ATP, la cabeza de la miosina pierde la capacidad de desprenderse del filamento de actina, lo que mantiene el estado contraído. El estado trabado puede compararse en muchos aspectos con la rigidez cadavérica en el músculo estriado.

Aspectos funcionales del músculo liso

El músculo liso está especializado para la contracción lenta y prolongada.

Como ya se mencionó, las células musculares lisas pueden entrar en el estado trabado y permanecer contraídas durante lapsos prolongados sin fatigarse. Se pueden contraer a modo de onda y producir movimientos peristálticos como los del tubo digestivo y la vía espermática del varón o la contracción puede ocurrir en todo el músculo al mismo tiempo para producir movimientos expulsivos (p. ej., los movimientos de la vejiga urinaria, de la vesícula biliar y del útero). El músculo liso exhibe una **actividad contráctil espontánea** en ausencia de estímulos nerviosos.

La contracción del musculo liso suele estar regulada por neuronas posganglionares del **sistema nervioso autónomo (SNA)**; la mayor parte del músculo liso está inervado en forma directa por los nervios simpáticos y parasimpáticos. En el tubo digestivo, el tercer componente del SNA, la **división entérica**, es la fuente primaria de nervios para las capas musculares.

Si bien el Ca^{2+} ingresa al citoplasma durante la despolarización a través de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje, algunos conductos de Ca^{2+}, denominados **conductos de Ca^{2+} activados por ligando**, son activados por hormonas mediante sus mecanismos de segundo mensajero (v. fig. 11-28). Por consiguiente, la contracción del músculo liso también puede ser iniciada por ciertas hormonas secretadas desde la glándula pituitaria posterior (neurohipófisis) como la oxitocina y, en menor medida, la hormona antidiurética (ADH). Además, las células musculares lisas pueden ser estimuladas o inhibidas mediante hormonas secretadas por la médula suprarrenal (p. ej., adrenalina y noradrenalina). La oxitocina también es un estimulador potente de la contracción muscular lisa y su liberación desde la neurohipófisis desempeña un papel esencial en la contracción uterina durante el parto. Con frecuencia es utilizada para inducir o mejorar el trabajo de parto. Muchas secreciones peptídicas de células enteroendocrinas también estimulan o inhiben la contracción del músculo liso, en particular, en el tubo digestivo y sus órganos asociados.

Las terminales nerviosas en el músculo liso sólo se observan en el tejido conjuntivo adyacente a las células musculares.

Las fibras nerviosas transcurren a través del tejido conjuntivo dentro de los haces de células musculares lisas; los engrosamientos en la fibra nerviosa que se está atravesando, o **bouton en passant** (v. pág. 392), ocurren contiguos a las células musculares que son inervadas. Los engrosamientos contienen vesículas sinápticas con transmisores neuromusculares. No obstante, el sitio neuromuscular no es comparable con la unión neuromuscular del músculo estriado. Por el contrario, la terminal nerviosa puede estar separada del músculo liso por una distancia considerable, a menudo de 10 μm a 20 μm (en algunos sitios, hasta de 200 μm). El neurotransmisor liberado por la terminal nerviosa tiene que difundirse a través de esta distancia para alcanzar el músculo.

Sin embargo, no todas las células musculares están expuestas en forma directa al neurotransmisor. Como ya se comentó, las células musculares lisas establecen contacto con las células vecinas mediante **uniones de hendidura**. Como en el músculo cardíaco, la contracción se propaga de una célula a otra por medio de uniones de hendidura, con lo que se consigue una actividad coordinada dentro de un haz o una capa de músculo liso. La unión de hendidura entre dos células musculares lisas originalmente se designó como **nexo**, un término que continúa utilizándose.

Las células musculares lisas también secretan matriz de tejido conjuntivo.

Las **células musculares lisas** tienen los orgánulos típicos de las células secretoras. En la zona perinuclear se encuentra un RER y un aparato de Golgi bien desarrollados. Las células musculares lisas sintetizan tanto **colágeno tipo IV (lámina basal)** como **colágeno tipo III (reticular)** además de elastina, proteoglucanos y glucoproteínas multiadhesivas. Excepto a la altura de las uniones de hendidura, las células musculares lisas están rodeadas por una **lámina externa**. En algunos sitios, como las paredes de los vasos sanguíneos y el útero, las células musculares lisas secretan grandes cantidades de colágeno tipo I y elastina.

Renovación, reparación y diferenciación

Las células musculares lisas tienen la capacidad de dividirse para mantener o incrementar su cantidad.

Las células musculares lisas pueden responder ante una lesión mediante mitosis. Además, el músculo liso contiene poblaciones de células que se duplican con regularidad. El músculo liso del útero prolifera durante el ciclo menstrual normal y durante el embarazo; ambas actividades están bajo control hormonal. Las células musculares lisas de los vasos sanguíneos también se dividen con regularidad en el adulto, según se presume, para reemplazar células seniles o dañadas; el músculo liso de la túnica muscular externa del estómago y del colon se replica regularmente y puede engrosarse poco a poco durante toda la vida.

Se ha comprobado que la células musculares lisas nuevas se originan de las células madre mesenquimatosas indiferenciadas en la adventicia de los vasos sanguíneos. La diferenciación de las **células progenitoras musculares lisas** está regulada por una gran variedad de estímulos intracelulares y ambientales, y los músculos en desarrollo exhiben un amplio espectro de fenotipos diferentes en distintas etapas de su desarrollo. Hasta la fecha, no se han identificado factores de transcripción que sean característicos para el linaje de células musculares lisas. Sin embargo, se ha demostrado que el **factor de respuesta sérico (RF)**, un miembro de la familia de transcripción de cajas (*box*) MADS, regula la mayoría de los genes marcadores de diferenciación del músculo liso. También se ha comprobado que las células musculares lisas se desarrollan a partir de la división y diferenciación de células endoteliales y pericitos durante el proceso de reparación después de una lesión vascular.

Los **pericitos vasculares** se localizan dentro de la lámina basal de los capilares y las vénulas poscapilares. Funcionan como células progenitoras mesenquimatosas multipotenciales. En los capilares, su morfología citoplasmática es difícil de distinguir de la célula endotelial. En las vénulas poscapilares y las vénulas pericíticas, pueden formar un revestimiento casi completo del vaso con células que se parecen a las células musculares lisas (v. cap. 13, sistema cardiovascular).

Los fibroblastos en las heridas en proceso de curación, pueden desarrollar características morfológicas y funcionales de las células musculares lisas (**miofibroblastos**; v. pág. 195). Las células epiteliales de varios sitios, en particular en las glándulas sudoríparas, las glándulas mamarias, las glándulas salivales y el iris del ojo, pueden adquirir las características de las células musculares lisas (**células mioepiteliales**). Las **células mioides** de los testículos tienen una función contráctil en los túbulos seminíferos y las células del **perineuro**, una capa concéntrica de tejido conjuntivo que rodea grupos de fibras nerviosas y divide los nervios periféricos en fascículos bien definidos, funcionan como células contráctiles y como células de barrera de transporte.

Puntos Esenciales
Tejido muscular



GENERALIDADES DEL TEJIDO MUSCULAR

- El **tejido muscular** tiene a su cargo el movimiento del cuerpo y de sus partes y los cambios en el tamaño y la forma de los órganos internos.
- Existen tres tipos principales de tejido muscular: **esquelético**, **cardíaco** y **muscular liso**.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

- Las células del **músculo esquelético** denominadas **fibras** del músculo esquelético son sincitios multinucleados muy largos y cilíndricos con diámetros entre 10 μm y 100 μm.
- Las fibras de músculo esquelético se sostienen juntas mediante el tejido conjuntivo. El **endomisio** rodea las fibras individuales, el **perimiso** rodea un grupo de fibras para formar un **fascículo** y el **epimisio** es tejido conjuntivo denso que rodea todo el músculo.
- Se distinguen tres **tipos de fibras musculares esqueléticas** con base en la rapidez de contracción, la velocidad enzimática y el perfil metabólico. Los tres tipos de fibras son **rojas (tipo I, oxidativas lentas), intermedias (tipo IIa, glucolíticas oxidativas rápidas)** y **blancas (tipo IIb, glucolíticas rápidas)**.
- La subunidad estructural y funcional de la fibra muscular es la **miofibrilla**. Está compuesta por **miofilamentos** alineados en forma precisa: los **filamentos gruesos** que contienen miosina y los **filamentos delgados** que contienen actina. La unidad contráctil más pequeña del músculo estriado es el **sarcómero**.
- La disposición de los **filamentos gruesos** y **delgados** da origen a las diferencias de densidades que producen las estriaciones transversales de la miofibrilla. La **banda I** isotrópica de tinción clara, contiene principalmente filamentos delgados adheridos a ambos lados de la línea Z, y la **banda A** anisotrópica de tinción oscura, contiene principalmente filamentos gruesos.
- Los **filamentos gruesos** están compuestos principalmente por **moléculas de miosina II**; los **filamentos delgados** están compuestos por **actina** y dos proteínas reguladoras principales (**tropomiosina** y **troponina**).
- Las **líneas Z** entre sarcómeros contienen proteínas fijadoras de actina (**α-actinina**) y proteínas de la matriz Z.
- El **ciclo de los puentes transversales de actomiosina** consiste en una serie de fenómenos bioquímicos y mecánicos acoplados que ocurren entre las cabezas de la miosina y las moléculas de la actina que conducen a la contracción muscular. Existen cinco etapas reconocibles del ciclo: **adhesión**, **separación**, **flexión**, **generación de fuerza** y **re-adhesión**.
- La regulación de la contracción muscular involucra el Ca^{2+}, el retículo sarcoplásmico y el sistema de túbulos transversos. El **retículo sarcoplásmico** forma grandes **cisternas terminales** que sirven como reservorios para el Ca^{2+}. Su membrana plasmática contiene una abundante cantidad de **conductos con compuerta para la liberación de Ca^{2+} (receptores de rianodina [RyR1]**).
- Los **túbulos transversos (túbulos T)** están formados por invaginaciones del sarcoplasma que penetra en la fibra muscular entre las cisternas terminales adyacentes. Tienen una abundante cantidad de **proteínas sensoras de voltaje (receptores sensibles a la dihidropiridina [DHSR]**).
- Los túbulos T y las dos cisternas terminales contiguas se denominan una **tríada**. Las tríadas se localizan en la unión entre las bandas A e I (dos por cada sarcómero). La despolarización de la membrana del **túbulo T** desencadena la liberación de Ca^{2+} desde las cisternas terminales para iniciar la contracción muscular mediante la unión al complejo troponina-tropomiosina. La **relajación muscular** se produce por la reducción de la concentración de Ca^{2+} citosólico libre.
- La **unión neuromuscular** (placa motora terminal) es el área de contacto de las terminaciones axónicas con la fibra muscular. La terminal axónica contiene el neurotransmisor **acetilcolina (ACh)**.
- La liberación de ACh en la hendidura sináptica de la unión neuromuscular inicia la despolarización de la membrana plasmática, la cual conduce a la contracción muscular. Los **husos musculares** encapsulados y los **órganos tendinosos de Golgi** son receptores sensoriales de estiramiento (propiorreceptores) en músculos y tendones.

MÚSCULO CARDÍACO

- El **músculo cardíaco** es estriado y tiene el mismo tipo y la misma distribución de filamentos contráctiles que el músculo esquelético.
- Las **células musculares cardíacas** (miocitos cardíacos) son células cilíndricas cortas con un solo núcleo posicionado centralmente. Están unidas entre sí por discos intercalares para formar una fibra muscular cardíaca.
- Los **discos intercalares** consisten en uniones especializadas de adhesión célula-célula que contienen **fascia adherens**, **uniones de hendidura** y **maculae adherentes** (desmosomas).
- Las **cisternas terminales** son mucho más pequeñas que las del músculo esquelético y con los túbulos T forman **díadas** que se ubican a la altura de la línea Z (una por sarcómero).
- El pasaje de Ca^{2+} de la luz del túbulo T al sarcoplasma del miocito cardíaco es esencial para iniciar el ciclo de contracción.
- Las **células musculares de conducción cardíaca (fibras de Purkinje)** exhiben una contracción rítmica espontánea. Generan y transmiten con rapidez potenciales de acción a varias partes del miocardio.
- El sistema nervioso autónomo regula el ritmo de contracción muscular cardíaca.

MÚSCULO LISO

- El **músculo liso** en general se presenta como haces o láminas de células fusiformes pequeñas y alargadas (denominadas **fibras**) con finos extremos aguzados. Se especializan en las contracciones lentas y prolongadas.
- Las **células musculares lisas** poseen un aparato contráctil de filamentos delgados y gruesos y un citoesqueleto de filamentos intermedios de desmina y vimentina. La miosina del músculo liso se ensambla en **filamentos gruesos de miosina polares laterales**.
- No forman sarcómeros y no exhiben estriaciones.
- Los **filamentos delgados** contienen actina, tropomiosina (una isoforma de músculo liso), caldesmona y calponina. No hay **troponina** asociada con la tropomiosina del músculo liso.
- Los filamentos delgados están unidos a densidades citoplasmáticas o **cuerpos densos**, que contienen **α-actinina** y se ubican en todo el sarcoplasma y cerca del sarcolema.
- La **contracción** del músculo liso se desencadena por una variedad de impulsos, que incluyen los estímulos mecánicos (estiramiento pasivo), eléctricos (despolarización en los extremos nerviosos) y químicos (hormonas que actúan junto a un segundo mensajero).
- Debido a que las células musculares lisas carecen de túbulos T, el Ca^{2+} se distribuye por **cavéolas** y vesículas citoplasmáticas.
- La contracción del músculo liso se inicia por la activación de la **cinasa de las cadenas ligeras de miosina (MLCK)** mediante el **complejo de Ca^{2+}–calmodulina**.

HISTOGÉNESIS, REPARACIÓN, CURACIÓN Y RENOVACIÓN

- Los **mioblastos** derivan de las células madre miógenas multipotenciales que se originan en el mesodermo. Al comienzo del desarrollo, estas células expresan el **factor de transcripción MyoD**, que desempeña un papel clave en la activación de las expresiones génicas específicas del músculo y la diferenciación de todos los linajes musculares esqueléticos.
- La reparación del músculo esquelético y su regeneración puede ocurrir a partir de las células madre miógenas multipotenciales denominadas **células satélite**. Estas células son restos del desarrollo fetal y expresan el **factor de transcripción Pax7**.
- Después de una lesión tisular, las células satélite se activan. Junto con MyoD expresan Pax7 para convertirse en precursores miógenos de células musculares esqueléticas.
- La lesión en el tejido **muscular cardíaco** produce la muerte de los miocitos cardíacos. El músculo cardíaco es reparado junto con tejido conjuntivo fibroso.
- Las células **musculares lisas** tienen la capacidad de dividirse para mantener o incrementar su cantidad y su tamaño.

LÁMINA 21 Músculo esquelético I

El **tejido muscular** se clasifica según el aspecto de sus células contráctiles. Los dos tipos principales reconocidos son: el músculo estriado, en el cual la célula exhibe un patrón de estriaciones transversales cuando se observa con el microscopio óptico; y el músculo liso, en el cual las células carecen de estriaciones. El músculo estriado, además, se subclasifica según su ubicación en el músculo esquelético, músculo estriado visceral y músculo cardíaco. El músculo esquelético está fijado al hueso y se encarga del movimiento del esqueleto axial y apendicular y del mantenimiento de la postura y la posición corporal. Desde el punto de vista morfológico, el músculo estriado visceral es idéntico al esquelético pero está restringido a los tejidos blandos, como la lengua, la faringe, la parte superior del esófago y el diafragma. El músculo cardíaco es un tipo de músculo estriado que se encuentra en el corazón y en la desembocadura de las venas grandes que vierten su sangre en el corazón.

Las estriaciones transversales en el músculo estriado se deben a la organización de los elementos contráctiles que hay en la célula muscular, a saber, filamentos delgados compuestos en su mayor parte por la proteína actina y filamentos gruesos compuestos por la proteína miosina II. Estos dos tipos de miofilamentos ocupan casi todo el citoplasma. Las células musculares estriadas esqueléticas y viscerales, más comúnmente llamadas fibras, son un sincitio multinucleado formado durante el desarrollo por la fusión de pequeñas células musculares individuales, denominadas mioblastos.

Alrededor de cada fibra se encuentra una delicada red de fibrillas de colágeno que recibe el nombre de endomisio. A su vez, los haces de fibras musculares que forman unidades funcionales dentro de un músculo están rodeadas por una capa de tejido conjuntivo más gruesa. Este tejido conjuntivo recibe el nombre de perimisio. Por último, una vaina de tejido conjuntivo denso que rodea el músculo en su totalidad recibe el nombre de epimisio. La fuerza generada por las fibras musculares individuales es transferida a los elementos colágenos de cada una de estas cubiertas de tejido conjuntivo, las cuales terminan en un tendón.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H&E, 33X.

Esta fotomicrografía de baja resolución muestra un corte longitudinal de músculo estriado. El tejido muscular dentro del músculo está dispuesto en series de **fascículos** *(F)*. Las fibras musculares individuales dentro de un fascículo están muy próximas unas de otras pero no pueden distinguirse individualmente. Sin embargo, las pequeñas estructuras azules semejantes a puntos son los núcleos de las fibras. Si bien resulta difícil de ver con este aumento, entre los fascículos hay tejido conjuntivo, el **perimisio** *(P)*. En esta fotomicrografía también puede verse un nervio *(Nv)*.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H&E, 33X.

Esta fotomicrografía revela parte de un músculo que ha sido cortado en forma transversal. Nuevamente, los haces individuales de fibras musculares o **fascículos** *(F)* pueden identificarse con rapidez. A diferencia de la fotomicrografía previa, aún con este bajo aumento, con un examen cuidadoso se pueden identificar **fibras musculares** *(MF)* individuales en muchos de los fascículos. Cada uno está limitado por tejido conjuntivo, que constituye el **perimisio** *(P)*. En esta fotomicrografía también puede identificarse un tejido conjuntivo denso alrededor del músculo, denominado **epimisio** *(E)*.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H&E, 256X; recuadro 700X.

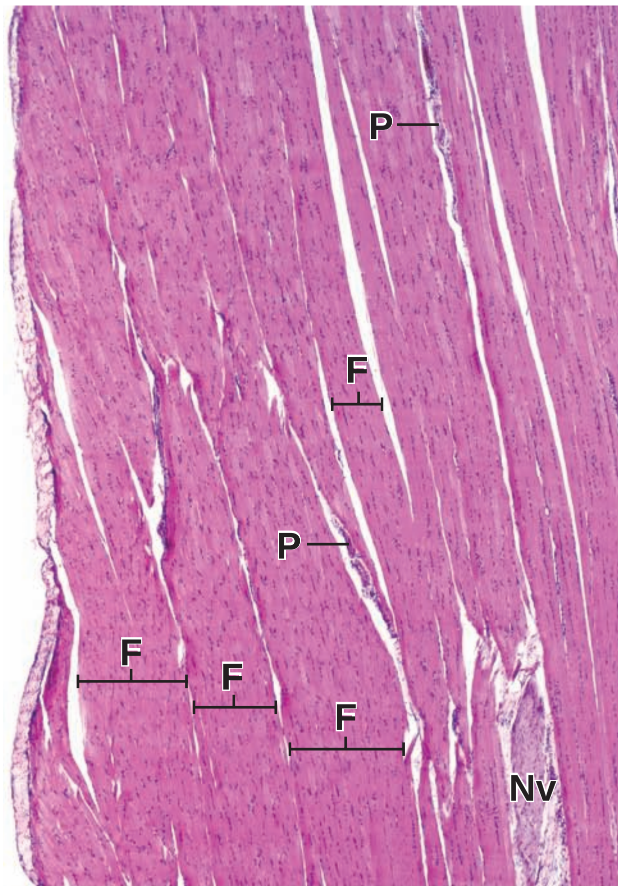
Esta imagen de mayor aumento de un corte longitudinal de un músculo permite ver dos **fascículos musculares** *(F)*. Con este aumento, el patrón de bandas transversales, es apenas perceptible. Salvo algunas pocas excepciones, los núcleos *(N)*, que tienden a disponerse en formaciones lineales, pertenecen a las fibras musculares individuales. En esta fotomicrografía también se ve un pequeño vaso sanguíneo *(BV)*. El detalle, tomado de un fragmento de tejido incluido en plástico y fijado en glutaraldehído, es una ampliación de una porción de dos fibras musculares. Las bandas principales se identifican fácilmente con este aumento y con este grado de preservación del espécimen. Las bandas gruesas de tinción oscura son las bandas A. Entre las bandas A hay un área de tinción pálida, las bandas I, que están seccionadas en dos mitades iguales por la línea Z. Los dos núcleos *(N)* alargados pertenecen a las fibras musculares. Por debajo de ellos se ve un capilar *(C)* y una porción de un núcleo de la célula endotelial *(End)*. Con este mayor aumento, los núcleos endoteliales y los núcleos de los fibroblastos pueden distinguirse de los núcleos de la célula muscular por su menor tamaño y por la heterocromatina, que les da una coloración oscura. Los núcleos *(N)* de la célula muscular exhiben más eucromatina con grumos de heterocromatina, lo que les confiere un aspecto de tinción más clara.

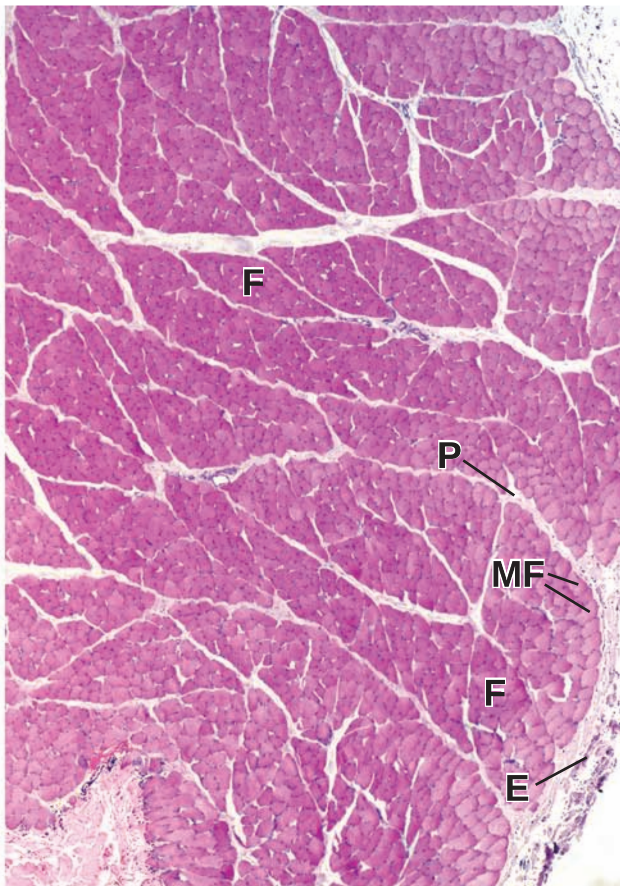


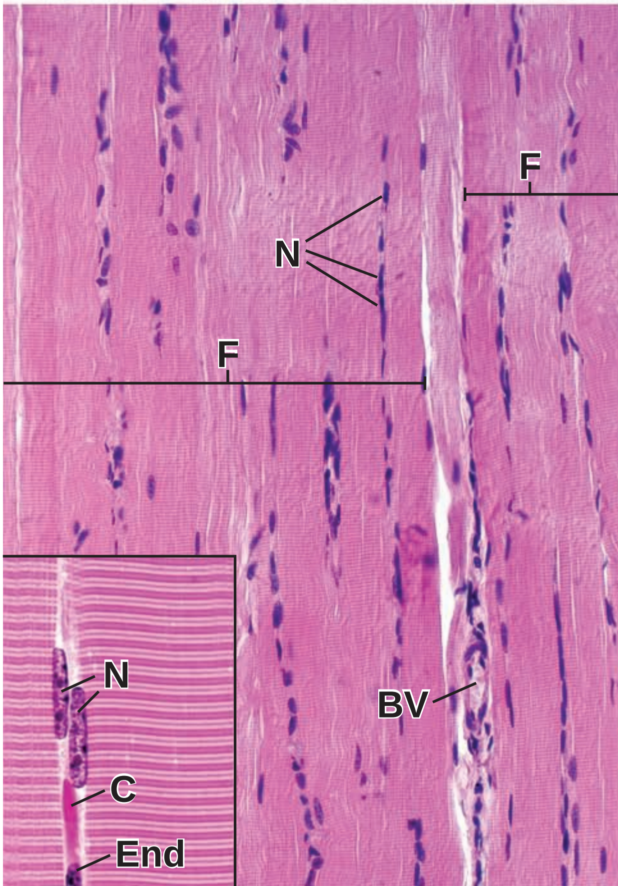
Tejido muscular esquelético, ser humano, H&E, 256X.

En el corte transversal, las **fibras musculares** *(MF)* individuales se disciernen con facilidad, a diferencia de lo que ocurre en los cortes longitudinales. Por ejemplo, si se imagina un corte que atraviesa una cantidad de células *(v. línea de puntos)*, la gran cercanía de las células musculares puede enmascarar el límite entre las células individuales dentro del fascículo cuando se observa en el plano opuesto o longitudinal. El **tejido conjuntivo** *(CT)* bien visible aquí, pertenece al perimisio que separa los fascículos. Los núcleos de las fibras individuales están ubicados en la periferia de la célula. Con este aumento, es difícil distinguir entre los núcleos de fibroblastos ocasionales que pertenecen al endomisio y los núcleos de las células musculares.

BV, vaso sanguíneo
C, capilar
CT, tejido conjuntivo
E, epimisio
End, núcleo de la célula endotelial
F, fascículo
MF, fibras musculares
N, núcleos
Nv, nervios
P, perimisio


P
F
P
F
F
F
Nv


F
P
MF
F
E


F
N
F
N
C
End
BV

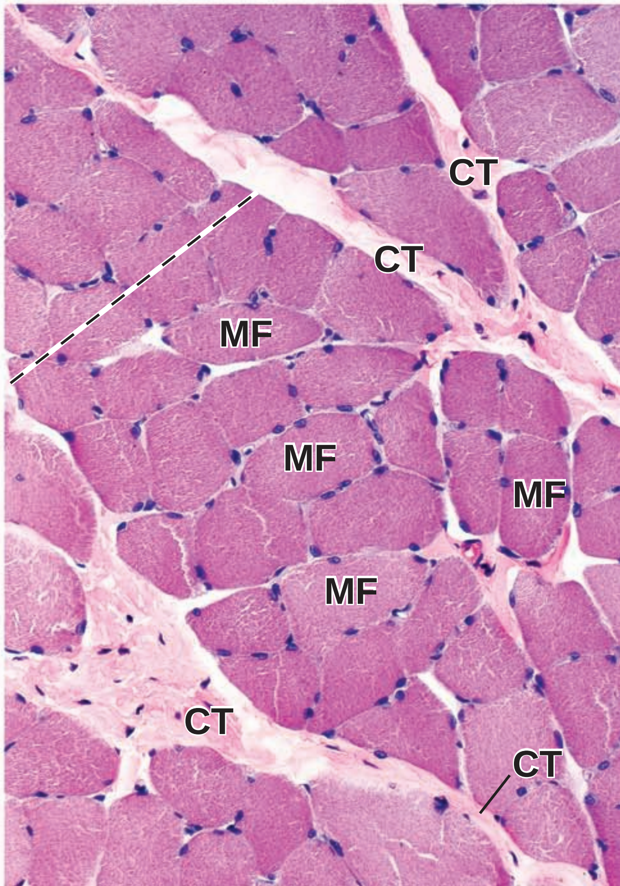

CT
CT
MF
MF
MF
MF
CT
CT

LÁMINA 22 Músculo esquelético II y microscopía electrónica

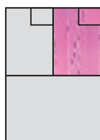
La **miofibrilla** es una subunidad estructural y funcional de la fibra muscular que contiene sarcómeros. En la microscopía óptica, las miofibrillas se observan mejor con más aumento en un corte transversal de la célula donde aparecen como estructuras puntiformes. El efecto general es un aspecto punteado del citoplasma. Cada miofibrilla está compuesta por dos tipos de miofilamentos dispuestos en **sarcómeros**. Un tipo es el filamento grueso de miosina II. El otro es de actina y sus proteínas asociadas que componen los filamentos delgados. La disposición de los filamentos gruesos y finos produce diferencias de densidades, que a su vez, crean las estriaciones transversales de la miofibrilla cuando se observan en un corte longitudinal. El sitio de superposición de los filamentos delgados y gruesos produce una banda A oscura. La banda I, clara, contiene los filamentos delgados. Un cuidadoso examen de la banda A con el microscopio óptico permite ver un área de tinción pálida en su centro. Esta región se denomina banda H, que está ocupada por filamentos gruesos y está desprovista de filamentos delgados. En el centro de cada banda I aparece la línea Z, delgada y densa, a la cual se fijan los filamentos delgados.

El segmento ubicado entre las dos líneas Z se conoce como sarcómero. Cuando un músculo se contrae, el sarcómero y la banda I se acortan. Los filamentos, sin embargo, mantienen una longitud constante y, por lo tanto, la contracción se produce por un incremento en la superposición entre los dos tipos de filamentos.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H&E, 512 X; recuadro 985 X.

Esta fotomicrografía muestra un corte transversal de un fascículo muscular. Las **fibras musculares** *(MF)* individuales exhiben una forma poligonal aunque levemente variable en su diámetro. Sólo algunos de los muchos núcleos que se pueden observar en este plano de corte, pertenecen a las fibras musculares. Los núcleos de la fibra muscular *(MFN)* parecen estar incluidos dentro de la periferia extrema de la fibra. Por el contrario, los núcleos de los fibroblastos *(FN)* que pertenecen al endomisio se ven claramente fuera de las fibras musculares; son normalmente más pequeños y muestran una mayor densidad que los núcleos de las fibras musculares. Entre las fibras musculares también se encuentran los capilares *(C)*. Los núcleos de las células endoteliales *(ECN)* también son relativamente densos. Otros núcleos que pueden estar presentes pero son muy difíciles de identificar, pertenecen a las células satélite. El detalle, que se muestra en el *recuadro*, permite ver varios núcleos, dos de los cuales pertenecen a las fibras musculares *(MF)*. El núcleo pequeño, muy denso *(FN)* es probable que pertenezca a un fibroblasto del endomisio. También es muy evidente aquí un capilar cortado transversalmente *(C)*. La característica más notable con este aumento es el aspecto de las miofibrillas de las células musculares que aparecen como estructuras similares a puntos o punteadas.



Tejido muscular esquelético, ser humano, H&E, 512 X; recuadro 985 X.

Esta fotomicrografía, un corte longitudinal de un tejido incluido en plástico, fijado con glutaraldehído, revela cuatro **fibras musculares** *(MF)*. Si bien se ven marcadas diferencias en su diámetro, la diferencia se debe principalmente al plano de corte a través de cada una de las fibras. Dado que los núcleos de las fibras musculares están ubicados en la periferia de la célula, su localización es variable cuando se observa en un corte longitudinal. Por ejemplo, tres núcleos *(N)* se ven en lo que parece ser el centro de la fibra. Esto se debe a que el corte pasó en forma tangencial por la periferia de esta fibra. El espacio claro en cada extremo de dos de estos núcleos, corresponde a la porción citoplasmática de la célula que contiene orgánulos y carece de miofibrillas. Otros núcleos de fibras musculares *(MFN)* pueden observarse en la periferia de las fibras. Nótese que muestran un patrón de cromatina similar al de los tres núcleos descritos antes. En esta fotomicrografía está presente un **capilar** *(C)* que transcurre a lo largo del centro de la imagen. En este plano de corte, es difícil distinguir con claridad entre los núcleos de las células endoteliales y los núcleos de los fibroblastos en el endomisio. Tal vez la característica más importante de un corte longitudinal de una fibra muscular consiste en las estriaciones que muestra. El *recuadro* permite ver con más aumento el patrón de bandas de la fibra muscular. Las líneas de tinción oscura corresponden a la banda A. El área de tinción clara es la banda I, que está dividida en dos mitades iguales por la línea Z oscura.



Tejido muscular esquelético, ser humano, micrografía electrónica, 5 000 X.

La fotomicrografía electrónica de baja potencia presentada aquí, debería compararse con el detalle de las fibras musculares seccionadas en forma longitudinal de arriba. Esta muestra una porción de tres **fibras musculares** *(MF)*, dos de las cuales exhiben un núcleo *(N)*. Entre las células, se encuentran diferentes cantidades de fibras de colágeno, que componen el **endomisio** *(E)*. La fotomicrografía ilustra con claridad el patrón de bandas de las **miofibrillas** *(My)*. A diferencia del músculo seccionado en forma longitudinal en el *detalle* de arriba, en esta fotomicrografía pueden identificarse las miofibrillas *(My)* individuales. Éstas corresponden a las estructuras semejantes a puntos que se observan en el *detalle* de las fibras musculares cortadas transversalmente arriba. Nótese que las miofibrillas adyacentes se alinean entre ellas con respecto a su patrón de bandas y que también muestran diferentes diámetros. Cada fibrilla muscular es esencialmente una estructura cilíndrica, semejante a una espiga; por lo tanto, cuando se la corta en un plano longitudinal, el diámetro de cada miofibrilla variará según qué porción de la estructura cilíndrica se haya seccionado.

C, capilares
E, endomisio
ECN, núcleos de células endoteliales
FN, núcleos del fibroblasto
MF, fibras musculares
MFN, núcleos de las fibras musculares
My, miofibrilla
N, núcleo

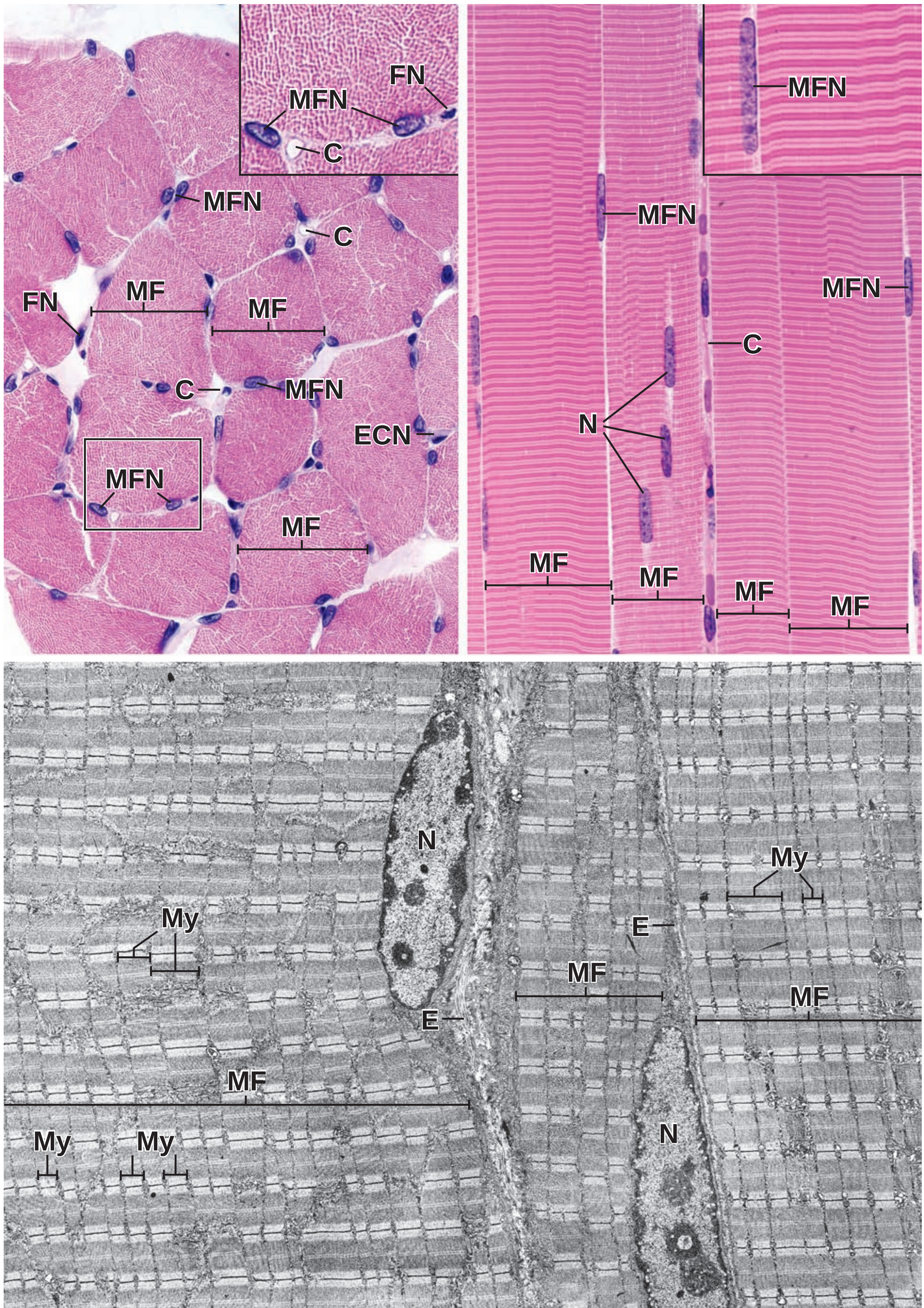

FN
MFN
C
MFN
C
FN
MF
MF
C
MFN
ECN
MFN
MF
MFN
MFN
MFN
C
N
MF
MF
MF
MF
N
My
E
MF
MF
E
My
MF
My
My
N

LÁMINA 23 Unión musculotendinosa

La fuerza generada por el músculo esquelético para permitir el movimiento corporal, se transmite a través de los tendones a los cuales están unidas las fibras musculares. El sitio de unión entre la fibra muscular y el colágeno de un tendón recibe el nombre de **unión musculotendinosa**. Las fibras musculares en el sitio de unión terminan en numerosas evaginaciones citoplasmáticas digitoformes (en forma de dedos) que incrementan el área de contacto entre el músculo y el tendón. En los extremos de cada prolongación y entre estas evaginaciones, las fibrillas de colágeno del tendón se unen a la célula en su lámina basal (v. fotomicrografía electrónica en esta lámina). Con el microscopio óptico, estas evaginaciones digitiformes parecen fundirse en el tendón. La relación detallada se observa con el microscopio electrónico. Los últimos sarcómeros en la fibra muscular terminan donde las proyecciones digitiformes comienzan. En este punto, el sarcómero final carece de su línea Z y los filamentos de actina de la banda A continúan en el interior de los dedos citoplasmáticos terminando en el sarcolema.



Unión musculotendinosa, simio, H&E, 365 X.

Esta fotomicrografía óptica muestra un **tendón** *(T)* y, junto a él, varias **fibras musculares** *(MF)*. El tendón contiene tendinocitos dispersos cuyos **núcleos** *(N)* están comprimidos entre los haces colágenos del tendón. Varias de estas **fibras musculares** *(MF')* se ven en el sitio donde terminan y se unen a las fibras del tendón. El área en el *rectángulo* se muestra con un más aumento en la fotomicrografía de abajo.



Unión musculotendinosa, simio, H&E, 1 560 X.

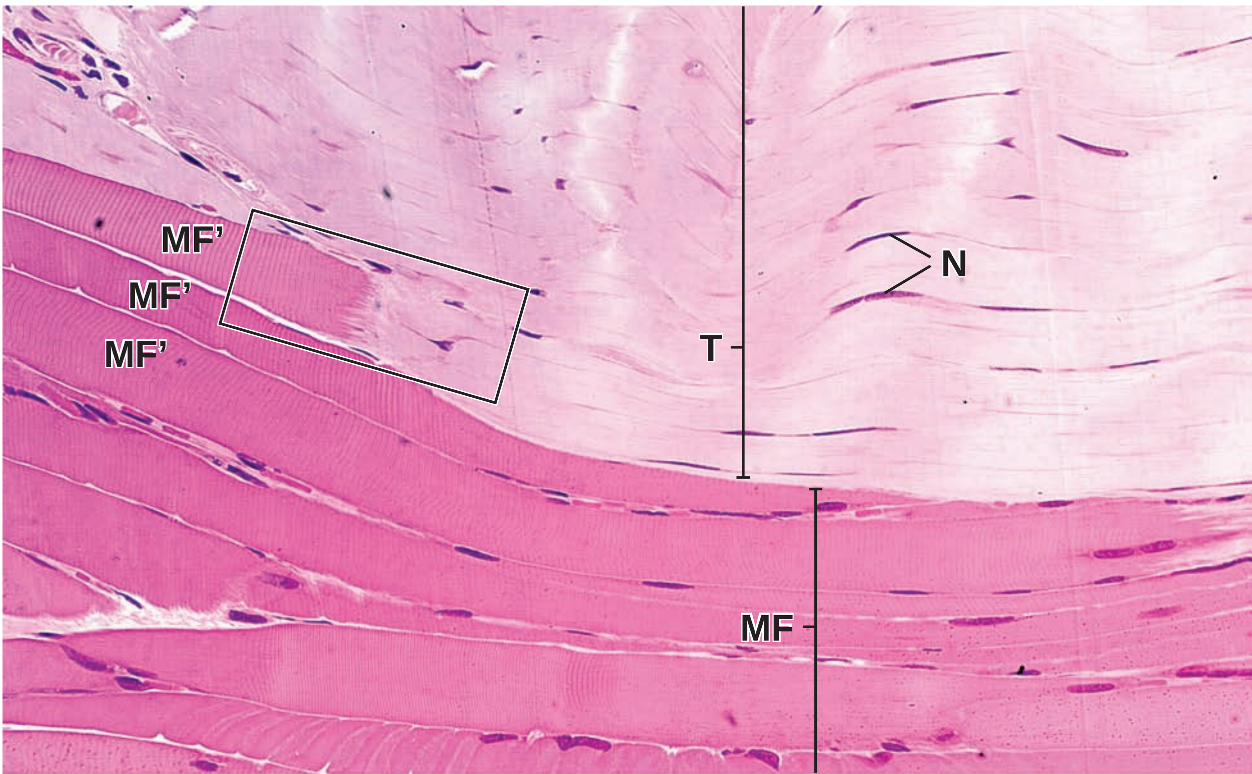
La **fibra muscular** *(MF)* en esta fotomicrografía se ve en el sitio donde termina. Nótese el patrón de bandas de la fibra muscular. Con este aumento, se observan con claridad las evaginaciones digitiformes *(flechas)* en el extremo de la fibra muscular. Entre las estructuras digitiformes se encuentran las fibras de colágeno del tendón. Los núcleos de los tendinocitos *(Tc)* se ven en el tendón donde éste continúa desde la fibra muscular.

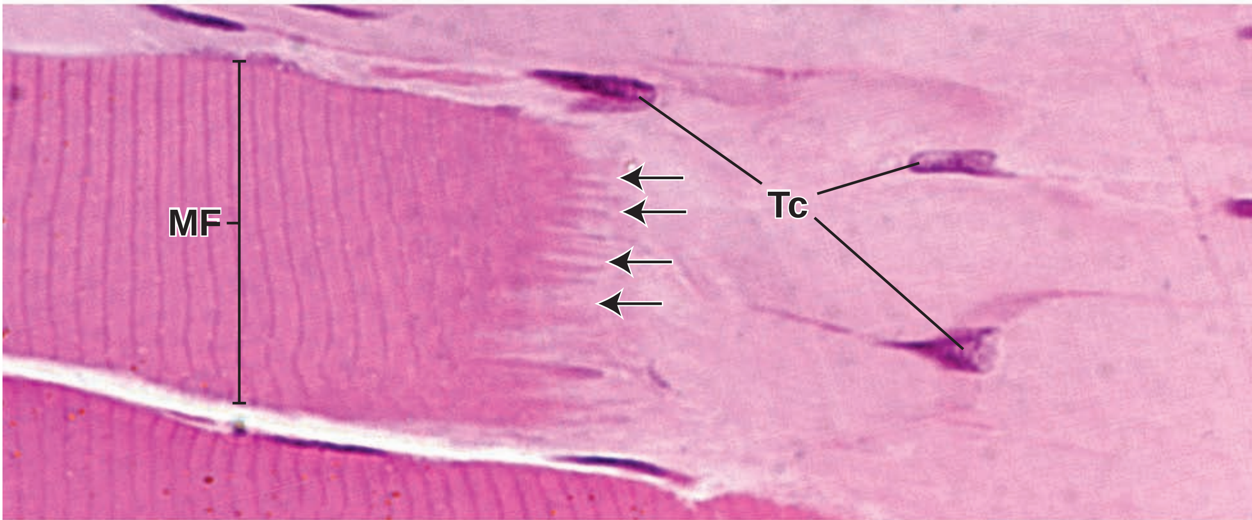


Unión musculotendinosa, simio, fotomicrografía electrónica, 24 000 X.

Esta fotomicrografía electrónica muestra el extremo de parte de un músculo. Nótese que el último **sarcómero** *(S)* carece de línea Z. Los filamentos de actina parecen extenderse desde la banda A y continúan por toda la longitud de las evaginaciones digitiformes y, al parecer, se adhieren al sarcolema. Entre las evaginaciones digitiformes están las **fibrillas de colágeno** *(flechas)* que forman el tendón. *(Gentileza del Dr. Douglas Kelly.)*

MF, fibras musculares
N, núcleos
T, tendón
MF', terminación de las fibras musculares
S, sarcómero
Tc, tendinocitos


MF'
MF'
MF'
T
N
MF


MF
Tc

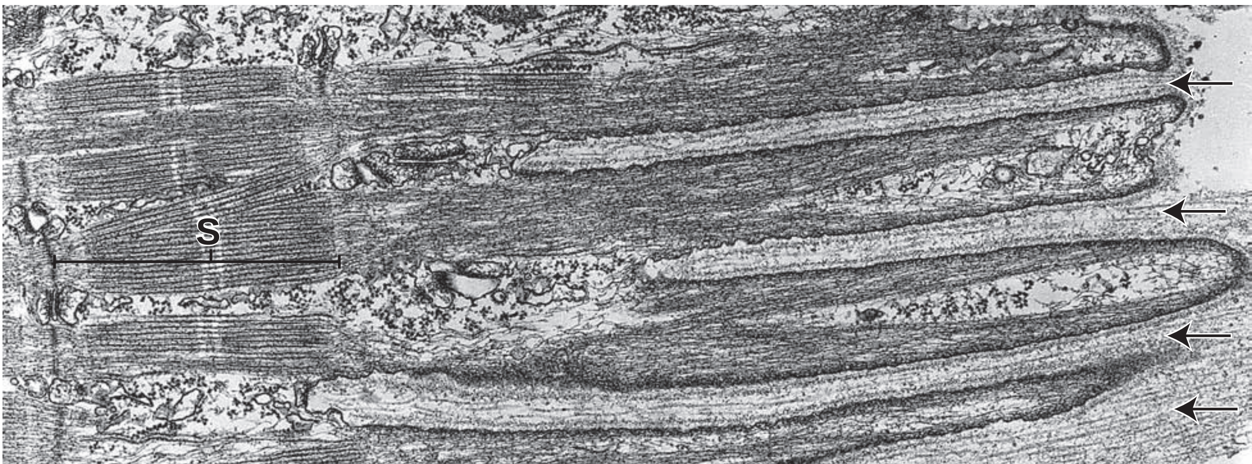

S

LÁMINA 24 Músculo cardíaco

El **músculo cardíaco** está compuesto por fibras que poseen la misma organización de los filamentos contráctiles y, por lo tanto, el mismo modelo de bandas transversales que el músculo estriado esquelético y visceral. Si bien el músculo cardíaco, por ende, también es estriado, difiere en muchos aspectos importantes respecto del músculo esquelético y del estriado visceral. El músculo cardíaco está compuesto por células individuales que están vinculadas por uniones complejas para formar una unidad funcional (fibra). Las diferencias histológicas obvias entre el músculo cardíaco y las otras fibras musculares estriadas, son la presencia en el músculo cardíaco de **discos intercalares** (el reflejo microscópico óptico de las uniones complejas), la ubicación del núcleo de los miocitos cardíacos en el centro de la fibra y la ramificación de las fibras musculares cardíacas. Todas estas características son obvias en un corte longitudinal del músculo bien preparado.



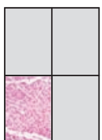
Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H&E, 160 X.

Esta figura muestra un corte longitudinal del músculo cardíaco. Las fibras musculares están dispuestas en forma horizontal en la ilustración y muestra estriaciones transversales. Sin embargo, además de las estriaciones transversales regulares (las más frecuentes) existe otro grupo de bandas transversales muy pronunciadas, los **discos intercalares** *(ID)*. Los discos intercalares suelen verse como una banda recta, pero en ocasiones se disponen en forma escalonada (v. también la foto de la *derecha*). Estos discos no siempre se ven en los cortes de rutina teñidos con H&E y, por consiguiente, no se puede depender de estas estructuras para identificar el músculo cardíaco. Los discos intercalares son contactos entre los extremos enfrentados de dos células distintas. Por lo tanto, las fibras musculares cardíacas difieren en un aspecto muy fundamental con respecto a las fibras musculares esqueléticas. La fibra muscular cardíaca está compuesta por una alineación extremo con extremo de las células individuales (miocito cardíaco). Por el contrario, la fibra muscular esquelética es una unidad protoplasmática multinucleada única. En el examen de un corte longitudinal del músculo cardíaco, es útil analizar a las fibras específicas junto con sus ejes mayores. Al hacer esto, se pueden encontrar sitios donde las fibras se ramifican. Dos de estas ramificaciones están indicadas por *flechas* en esta figura.



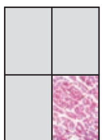
Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H&E, 400 X.

Al igual que el músculo esquelético, el músculo cardíaco está compuesto por unidades contráctiles lineales, las **miofibrillas.** Las mismas se ven aquí como estructuras lineales de disposición longitudinal que se extienden a todo lo largo de la célula. Las miofibrillas se separan para desviar los núcleos y al hacerlo, delinean una región perinuclear de citoplasma carente de miofibrillas y de sus estriaciones transversales. Estas áreas citoplasmáticas perinucleares (*asteriscos*) contienen los orgánulos citoplasmáticos que no participan en forma directa en el proceso contráctil. Muchas células musculares cardíacas son binucleadas; ambos núcleos normalmente ocupan la región carente de miofibrillas del citoplasma, como se muestra en la célula marcada por los *asteriscos*. El tercer núcleo en esta región parece pertenecer al tejido conjuntivo que está por encima o por debajo del plano de corte que está "en foco". La tinción de los núcleos de la célula muscular en una muestra específica con frecuencia es muy característica, en especial cuando se observa en una vista frontal como aquí. Nótese, en el núcleo entre los asteriscos, los nucléolos bien teñidos y el delicado patrón de lo que resta del núcleo. Una vez que se han identificado estos rasgos en una muestra particular, se torna fácil detectar los núcleos con características de tinción similares en el mismo preparado. Por ejemplo, examine el campo en la figura de la *izquierda* en busca de núcleos con características similares. Una vez hecho esto, es sustancialmente más fácil identificar los núcleos de las células del **tejido conjuntivo** *(CT)* porque tienen propiedades tintoriales distintas y no están ubicados en la misma posición con respecto a los de las células musculares.



Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H&E, 160 X.

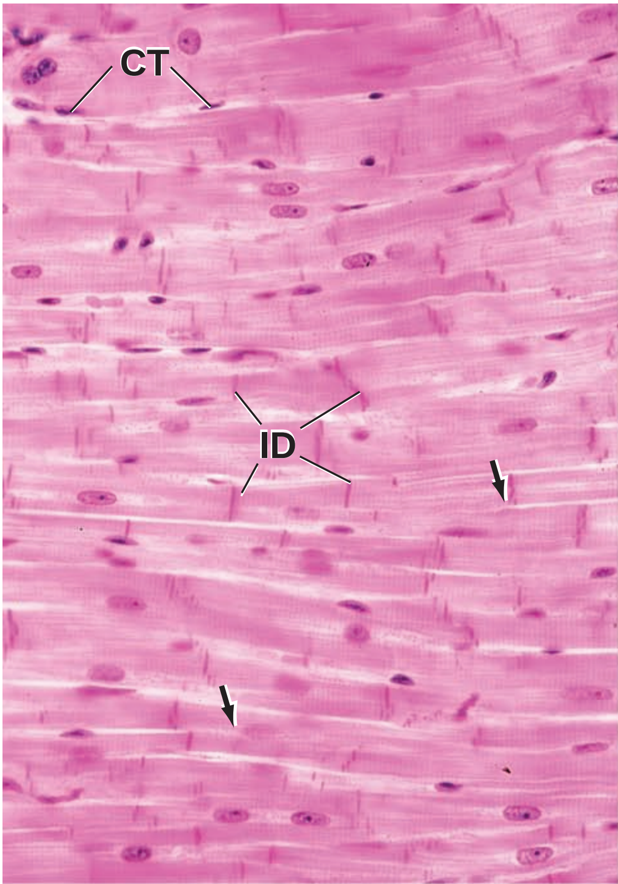
Esta imagen muestra fibras musculares cardíacas en corte transversal. Muchas tienen contornos poligonales o redondeados. No obstante, algunas fibras en general son más irregulares y poseen contornos alargados. Es probable que estas imágenes correspondan tanto a una fibra como a una ramificación de la fibra. La región más pálida en el centro de muchas fibras, corresponde al área celular carente de miofibrillas mencionada antes y señalada por los *asteriscos* en la foto de *arriba, a la derecha*. Las fibras musculares individuales están rodeadas por un tejido conjuntivo delicado. Éste contiene capilares y, en ocasiones, vasos de mayor calibre como la **vénula** *(V)* que aparece en el centro del haz de fibras musculares. Los haces de fibras están rodeados por cantidades mayores de **tejido conjuntivo** *(CT)* que contiene vasos sanguíneos más grandes, como la **arteriola** *(A)* señalada en esta foto.

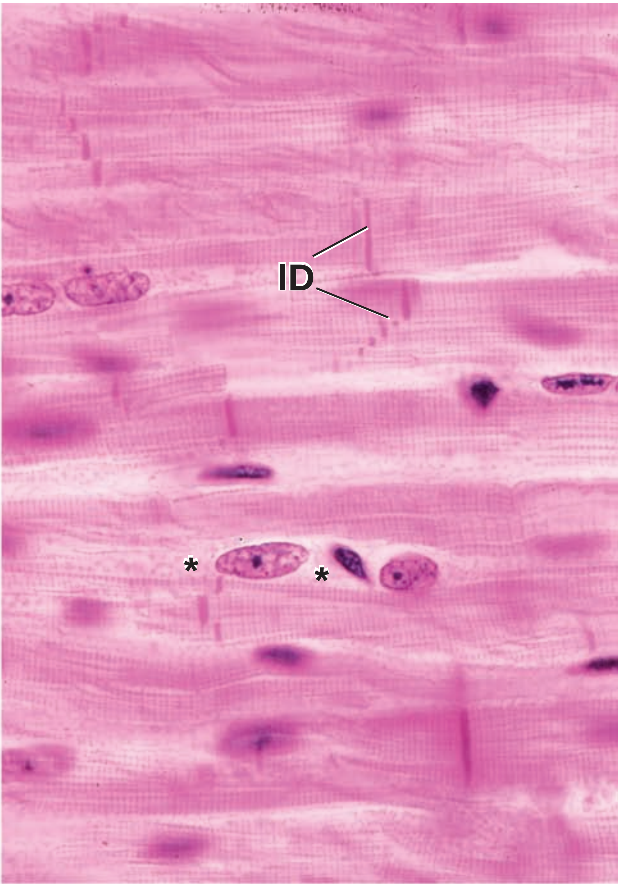


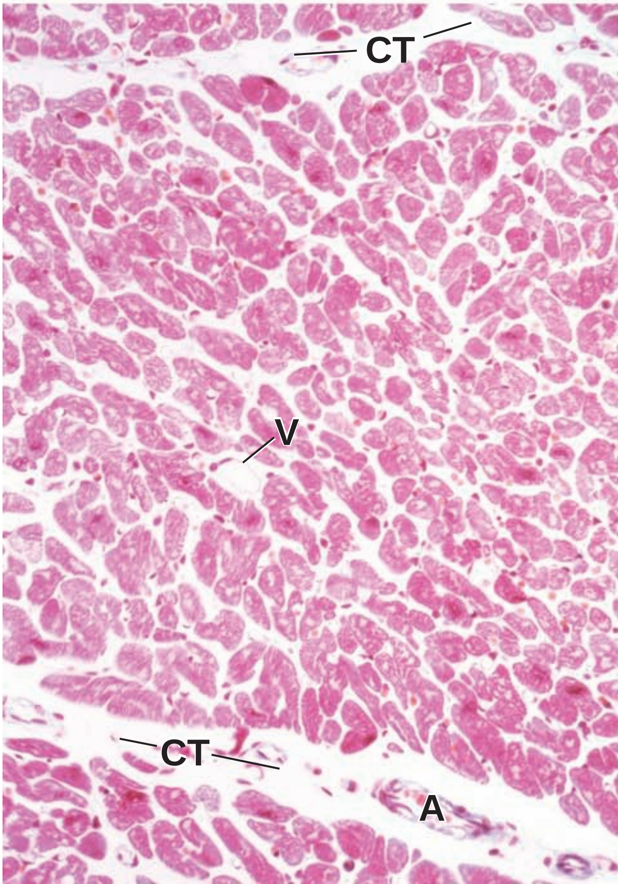
Tejido muscular cardíaco, corazón, ser humano, H&E, 400 X.

Con más aumento, es posible ver los cabos seccionados de las miofibrillas. Estos cabos aparecen como muchas áreas rojas que le dan un aspecto punteado a la superficie de corte de la célula muscular. Los núcleos *(N)* ocupan una posición central rodeados por las miofibrillas. Recuérdese, en cambio, que los núcleos de las fibras del músculo esquelético están ubicados en la periferia de la célula. Nótese también, que como ya se mencionó, la región central de la célula sin núcleos y carente de miofibrillas muestra áreas de citoplasma perinuclear similares a las señaladas con *asteriscos* en la figura de arriba.

A, arteriola
C, capilares
CT, tejido conjuntivo
ID, discos intercalares
N, núcleos de las células musculares cardíacas
V, vénula
flechas, sitios de ramificación de las fibras
asteriscos, áreas citoplasmáticas perinucleares


CT
ID


ID
*
*


CT
V
CT
A

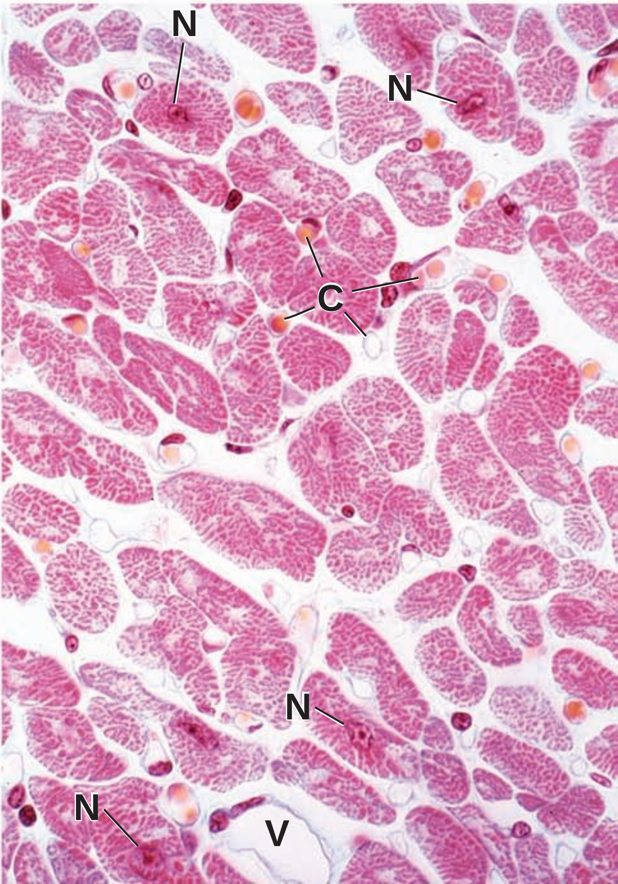
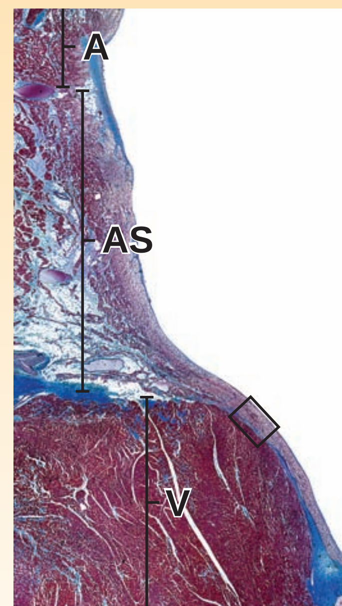
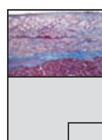

N
N
C
N
N
V

LÁMINA 25 Músculo cardíaco, Fibras de Purkinje



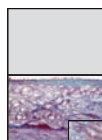
Las **células musculares cardíacas** poseen la capacidad de contraerse rítmicamente en forma espontánea. La contracción o latido del corazón es regulado y coordinado por células musculares cardíacas modificadas y especializadas, que se encuentran en los nódulos y haces musculares. El latido del corazón se inicia en el **nodo sinoatrial (SA)**, el cual consiste en un grupo de células musculares cardíacas especializadas que están situadas a la altura de la desembocadura de la vena cava superior en el atrio derecho. El impulso se propaga desde el nódulo a lo largo de las fibras musculares cardíacas de los atrios. A continuación, el impulso es recibido en el **nódulo atrioventricular (AV)**, que está ubicado en el tabique interno o medio del ventrículo derecho contiguo a la válvula tricúspide. Las células musculares cardíacas especializadas, entonces, conducen los impulsos desde el nódulo AV a lo largo del tabique interventricular hacia las paredes ventriculares. Dentro del tabique interventricular, las células especializadas se agrupan en un fascículo, el **haz AV** (o haz de His). Este haz luego se divide en dos ramas principales, una rama izquierda y una derecha; la primera se dirige hacia el ventrículo izquierdo y la rama derecha hacia el ventrículo derecho. Las fibras de conducción especializadas transmiten el impulso unas cuatro veces más rápidamente que las fibras musculares cardíacas. Son las responsables de la distribución final del estímulo eléctrico al miocardio. Si bien el nódulo sinoatrial exhibe un ritmo inherente o constante propio, está modulado por el sistema nervioso autónomo. Por lo tanto, la frecuencia del latido cardíaco puede disminuir por la acción de las fibras parasimpáticas del nervio vago o incrementarse por las fibras de los ganglios simpáticos. Las células de conducción especializadas dentro de los ventrículos reciben el nombre de **fibras de Purkinje**. Las células que constituyen las fibras de Purkinje difieren de las células musculares cardíacas en que son más grandes y tienen sus miofibrillas ubicadas en su mayor parte en la periferia de la célula. Sus núcleos también son más grandes. El citoplasma ubicado entre el núcleo y las miofibrillas periféricas se tiñe muy poco, lo cual en parte es un reflejo de la gran cantidad de glucógeno presente en esta región de la célula.

Fotomicrografía DE ORIENTACIÓN: La imagen que se ve aquí corresponde a un corte sagital que muestra parte de la pared atrial *(A)* y de la pared ventricular *(V)*. Entre estas dos cavidades cardíacas se encuentra el tabique atrioventricular *(AS)*. El espacio corresponde a luz del atrio.



Fibras de Purkinje, corazón, ser humano, Masson, 180 X.

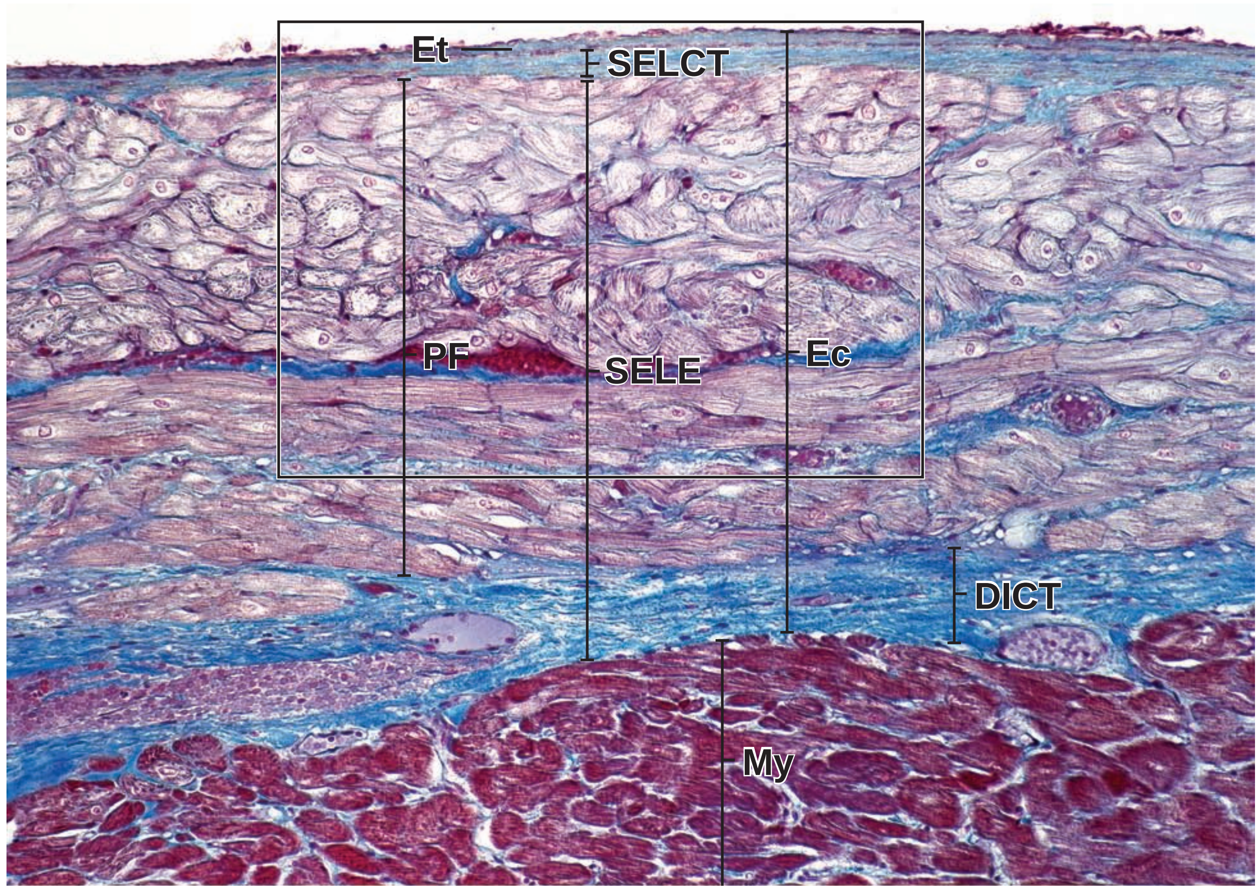
Esta fotomicrografía muestra el área en el *rectángulo* de la fotomicrografía de orientación. En este sitio, el **endocardio** *(Ec)* ocupa las tres cuartas partes superiores de la fotomicrografía. Está compuesto por el **endotelio** *(Et)* que tapiza el ventrículo pero es apenas detectable con este aumento. Debajo del endotelio está la capa **subendotelial de tejido conjuntivo denso** *(SELCT)*, en el que se encuentran fibras elásticas así como algunas células musculares lisas. La capa más profunda se denomina capa subendocardial del endocardio *(SELE)*; contiene haces de **fibras de Purkinje** (haz de His) *(PF)* que transcurren a lo largo de la pared del ventrículo. La parte más profunda de la capa subendocardial *(SELE)* está compuesta por tejido conjuntivo dispuesto más irregularmente (*DICT*), con vasos sanguíneos y adipocitos ocasionales, que separa las fibras de Purkinje del **miocardio** *(My)* en la parte inferior de la fotomicrografía. Nótese cuánto más oscura es la tinción de las fibras musculares cardíacas en comparación con la de las fibras de Purkinje.



Fibras de Purkinje, corazón, ser humano, Masson, 365 X; recuadro 600 X.

Esta fotomicrografía es una ampliación del *recuadro* de la fotomicrografía superior. Revela las células endoteliales *(EtC)* del endocardio y la **capa subendotelial de tejido conjuntivo** *(SELCT)* subyacente, que contiene células musculares lisas *(SM)*. La parte restante de la fotomicrografía debajo de la capa subendotelial del tejido conjuntivo *(SELCT)* está ocupada por la **capa subendocardial del endocardio** *(SELE)*, donde las fibras de Purkinje están cortadas en diferentes perfiles. Las fibras seccionadas en forma transversal y oblicua están cerca del extremo superior de la fotomicrografía, y las fibras seccionadas en forma longitudinal están en la parte inferior. En las fibras cortadas transversalmente, las miofibrillas *(M)* se observan en la periferia de la célula. El citoplasma en la porción interna de la célula aparece sin tinción. En los sitios en los que han quedado incluidos en el corte de la célula, los núcleos están rodeados por el citoplasma claro. En la *parte inferior* de la imagen, se pueden ver varias fibras de Purkinje cortadas en forma longitudinal. Nótense los **discos intercalares** *(ID)* en las fibras cortadas longitudinalmente. El *recuadro* muestra los discos intercalares y las miofibrillas con sus bandas transversales. Nótese el área clara o citoplasma sin tinción alrededor de los núcleos.

A, pared atrial
AS, tabique atrioventricular
DICT, tejido conjuntivo denso irregular
Ec, endocardio
Et, endotelio
EtC, células endoteliales
ID, discos intercalares
M, miofibrillas
My, miocardio
PF, Fibras de Purkinje
SELCT, capa subendotelial del tejido conjuntivo
SELE, capa subendocardial del endocardio
SM, células musculares lisas
V, pared ventricular


Et
SELCT
PF
SELE
Ec
DICT
My

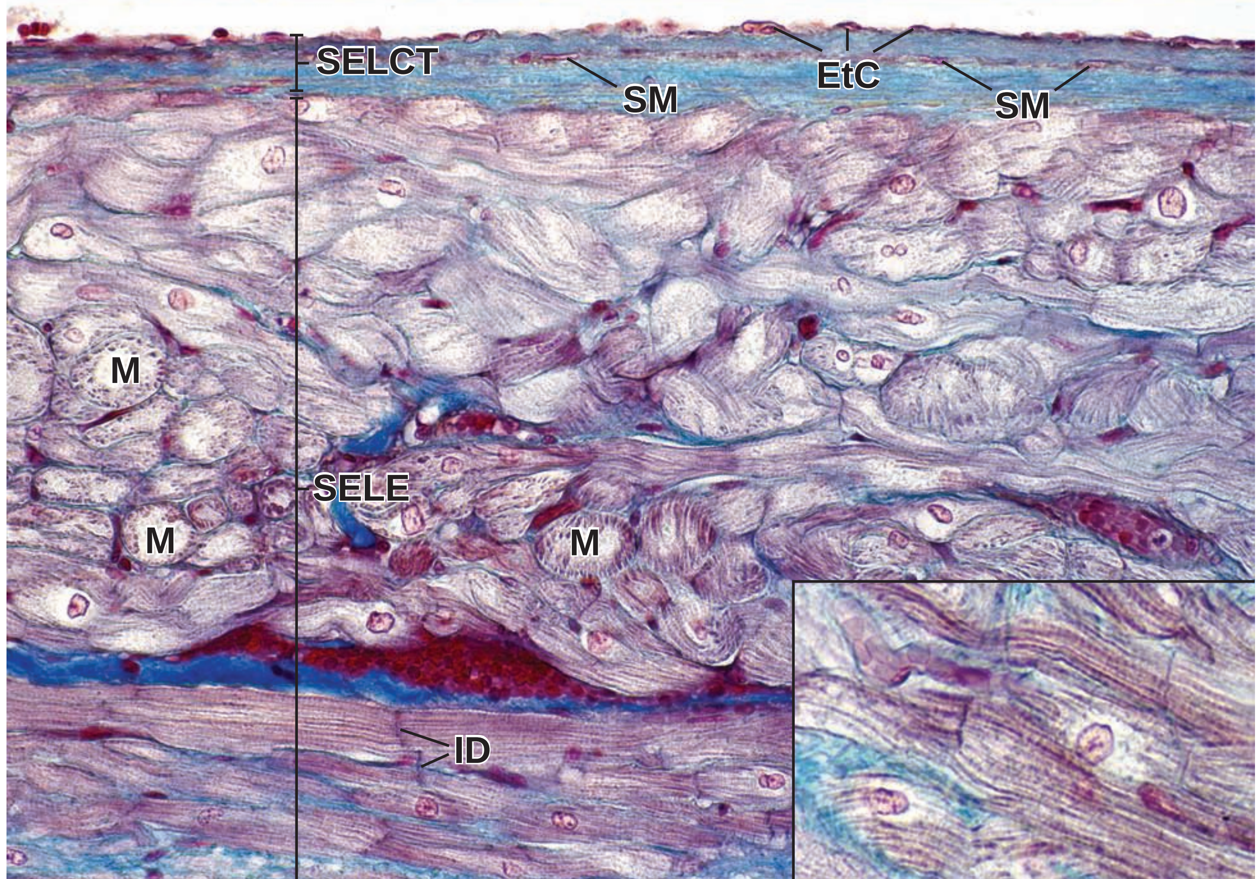
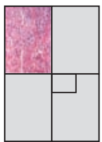

SELCT
SM
EtC
SM
M
SELE
M
M
ID

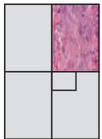
LÁMINA 26 Músculo liso

El **músculo liso** es el músculo intrínseco del tubo digestivo, los vasos sanguíneos, los sistemas genitourinario y respiratorio y otros órganos huecos y tubulares. También es un componente del pezón, el escroto, la piel (músculo erector del pelo) y el ojo (iris). En la mayor parte de los sitios, el músculo liso está compuesto por fascículos o capas de células fusiformes alargadas. Estas células carecen de un patrón de bandas estriadas como se encuentra en las células musculares esqueléticas y cardíacas. La longitud de las células del músculo liso oscila entre los 20 μm en las paredes de los pequeños vasos sanguíneos y los 200 μm en la pared intestinal. En el caso del útero, pueden llegar a los 500 μm de largo durante la gestación. Las células musculares lisas están unidas por las **uniones de hendidura** que permiten el paso de las pequeñas moléculas o iones de una célula a otra y la regulación de la contracción de todo el fascículo o de toda la lámina del músculo liso. El citoplasma de las células musculares lisas se colorea en forma uniforme con eosina en las preparaciones teñidas de rutina con H&E debido a la concentración de actina y miosina que poseen estas células. El núcleo está ubicado en el centro de la célula y es alargado con los extremos romos, de modo que se ajusta a la forma celular. Cuando la célula está en estado de contracción máxima, el núcleo adquiere una forma de tirabuzón. Con un grado menor de contracción, el núcleo puede aparecer con una forma de espiral poco plegada. Es frecuente que en los preparados con H&E, el músculo liso se tiña casi igual que el tejido conjuntivo denso. Una característica distintiva del músculo liso es que sus núcleos son considerablemente más numerosos y tienden a ser uniformes, con una silueta alargada en el corte longitudinal y circular en el corte transversal. En cambio, los núcleos del tejido conjuntivo denso, aunque más escasos por unidad de área, pueden presentar formas variadas en un corte dado.



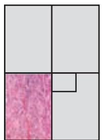
Músculo liso, intestino delgado, ser humano, H&E, 256 X.

Esta fotomicrografía de baja resolución muestra parte de la pared del intestino delgado, la **muscular externa**. El *margen izquierdo* de la fotomicrografía muestra dos fascículos, ambos cortados en forma longitudinal *(LS)*, mientras que en el *margen derecho*, el corte de los fascículos del músculo liso es transversal *(CS)*. Nótese que los núcleos de las células musculares lisas en todos los fascículos seccionados longitudinalmente están alargados; en cambio, los núcleos en los fascículos de músculos lisos cortados transversalmente aparecen como siluetas circulares. Entre los fascículos musculares hay tejido conjuntivo denso irregular *(DICT)*. Si bien, las células musculares lisas y el tejido conjuntivo denso se tiñen con eosina, el tejido conjuntivo denso exhibe una carencia de núcleos comparado con los fascículos de las células musculares lisas.



Músculo liso, intestino delgado, ser humano, H&E, 512 X.

Esta fotomicrografía de mayor aumento muestra un fascículo de **células musculares lisas** *(SMC)*. Nótese como los núcleos muestran una forma ondulante u ondeada que indica que las células están parcialmente contraídas. Los núcleos observados en el tejido conjuntivo denso irregular *(DICT)*, en cambio, muestran una gran variedad de formas. Las fibras de colágeno en este caso, como en la fotomicrografía previa, tienen una coloración *roja más brillante* que el citoplasma de las células musculares lisas, lo que proporciona una mayor distinción entre los dos tipos de tejido. Sin embargo, esto no siempre es así y los dos pueden aparecer teñidos en forma semejante.



Músculo liso, intestino delgado, ser humano, H&E, 256 X.

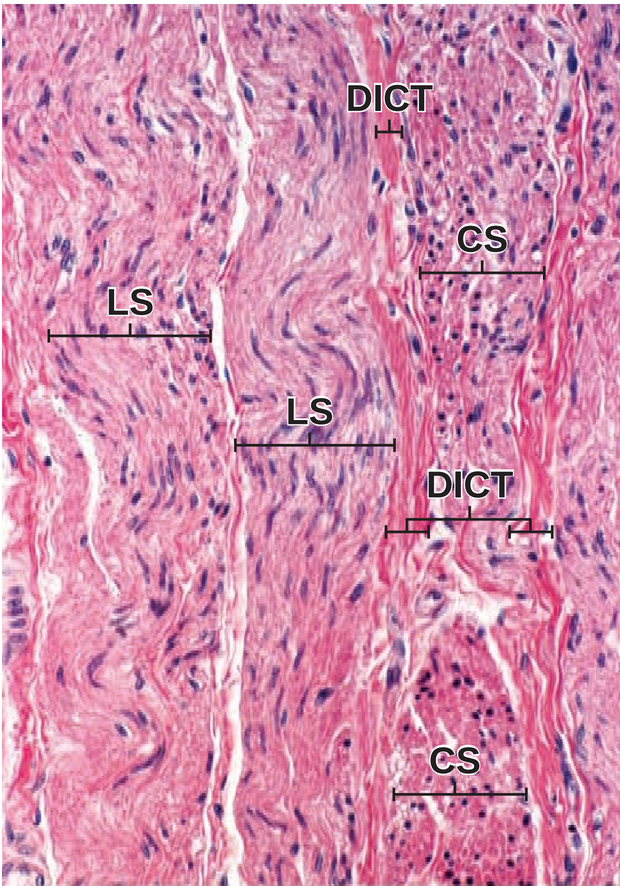
Esta fotomicrografía muestra con poco aumento varios fascículos de músculo liso *(SMB)* en un corte transversal. De nuevo, nótese como los fascículos del músculo liso están separados entre sí por **tejido conjuntivo denso irregular** *(DICT)* y las numerosas siluetas circulares de los núcleos de las células musculares lisas.

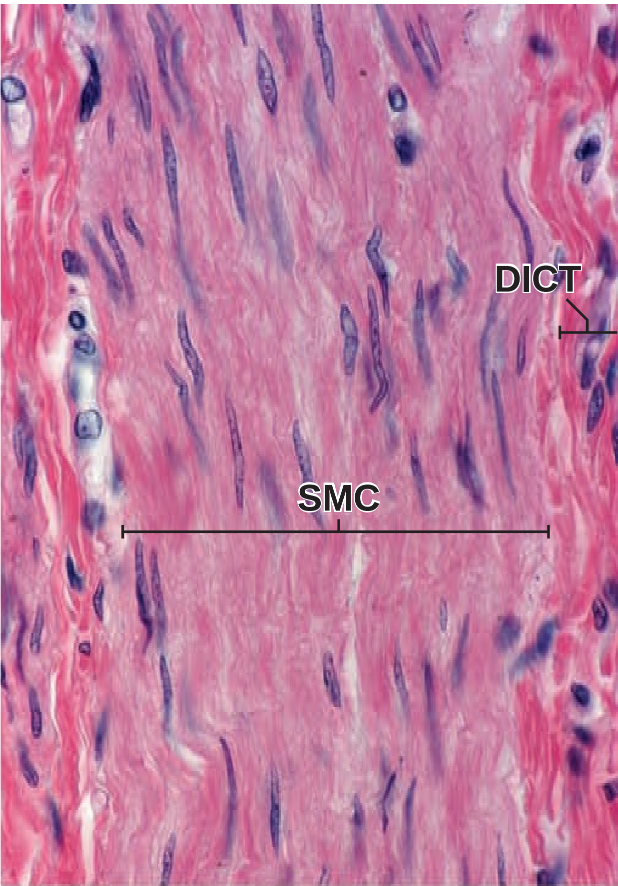


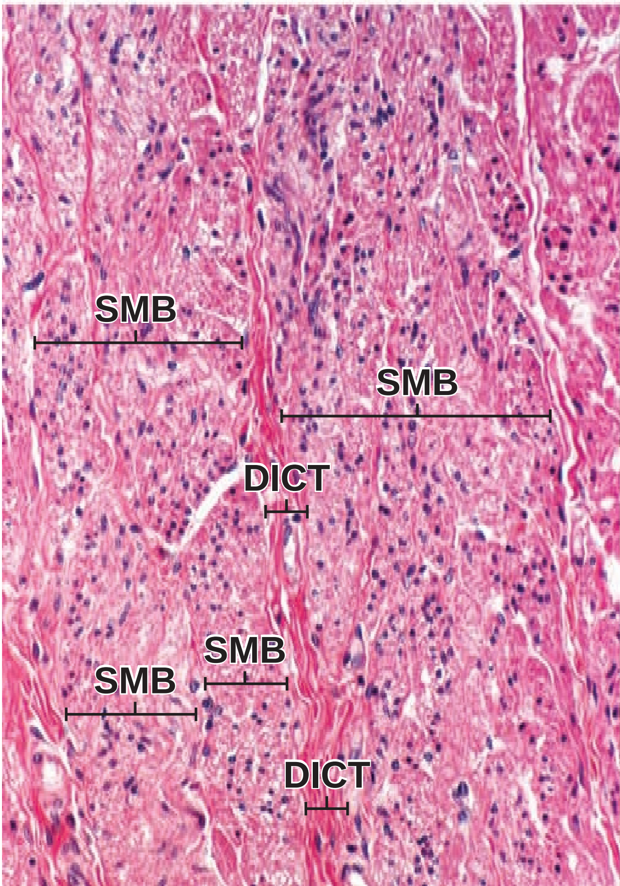
Músculo liso, intestino delgado, ser humano, H&E, 512 X; recuadro 1 185 X.

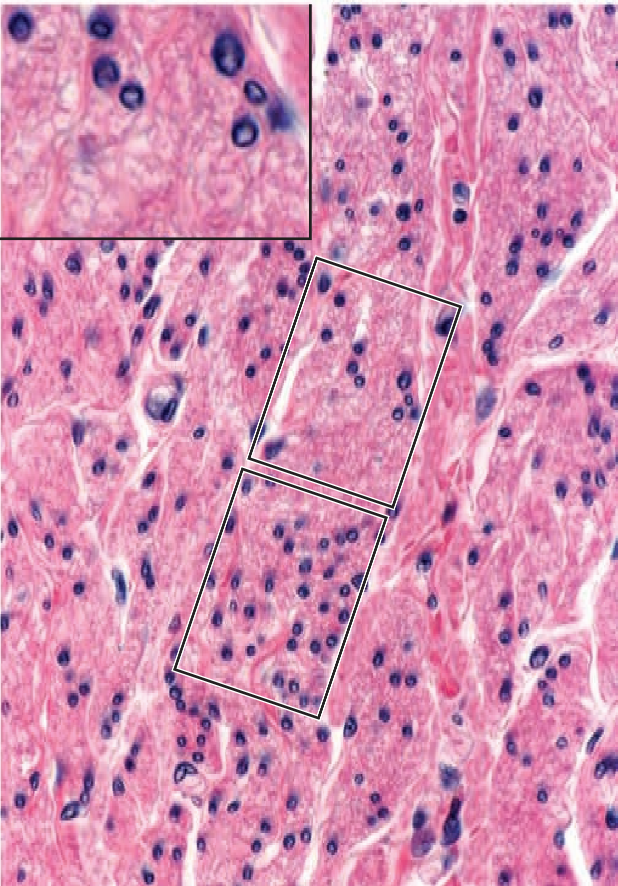
De nuevo se ve el músculo liso en un corte transversal pero en este caso con mayor aumento. Como ocurre normalmente, la distribución de los núcleos de las células musculares lisas no es uniforme. Así, en algunas regiones parece que hubiera hacinamiento de núcleos *(recuadro inferior)*, mientras que en otras los núcleos parecen escasos *(recuadro superior)*. Esto es un reflejo de la orientación laterolateral de las células musculares lisas. Por lo tanto, en esta región, las células están alineadas de modo tal que los núcleos no han quedado incluidos en este plano de corte. El *recuadro* es una ampliación de esta área y muestra las células musculares lisas en un corte transversal como siluetas circulares de tamaño variado. En el sitio en donde los núcleos parecen más abundantes, las células simplemente están alineadas de un modo que ha permitido que el corte incluyera el núcleo.

CS, fascículos en corte transversal
LS, fascículos en corte longitudinal
SMC, células de músculo liso
DICT, tejido conectivo denso irregular
SMB, fascículo de células musculares lisas


DICT
CS
LS
LS
DICT
CS

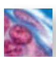

DICT
SMC


SMB
SMB
DICT
SMB
SMB
DICT



12

Tejido nervioso



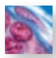
GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

El **sistema nervioso** permite que el cuerpo responda a los cambios continuos en su medio externo e interno. Controla e integra las actividades funcionales de los órganos y los sistemas orgánicos. Desde el punto de vista anatómico, el sistema nervioso está dividido de la siguiente manera:

- **Sistema nervioso central (SNC)**, que está compuesto por el encéfalo y la médula espinal, contenidos en la cavidad craneana y en el conducto vertebral, respectivamente.
- **Sistema nervioso periférico (SNP)**, que está compuesto por los **nervios** craneales, espinales y periféricos que conducen impulsos desde el SNC (nervios eferentes o motores) y hacia él (nervios aferentes o sensitivos); los conjuntos de somas neuronales ubicados fuera del SNC, denominados **ganglios** y las terminaciones nerviosas especializadas (tanto motoras como sensitivas). Las interacciones entre los nervios sensitivos (aferentes) que reciben estímulos, el SNC que los interpreta y los nervios motores (eferentes) que inician las respuestas, originan las **vías nerviosas**. Estas vías median las acciones reflejas denominadas **arcos reflejos**. En los seres humanos, la mayor parte de las neuronas sensitivas no entran en forma directa en el encéfalo sino que se comunican mediante terminaciones especializadas (sinapsis) con las neuronas motoras localizadas en la médula espinal.

Desde el punto de vista funcional, el sistema nervioso se divide en:

- **Sistema nervioso somático (SNS)** que consiste en las partes somáticas *(gr. soma, cuerpo)* del SNC y del SNP. El SNS controla las funciones que están bajo el control voluntario consciente, con excepción de los arcos reflejos. Proporciona inervación sensitiva y motora a todas las partes del cuerpo, excepto las vísceras, los músculos lisos y cardíacos y las glándulas.
- **Sistema nervioso autónomo (SNA)** que está compuesto por las partes autónomas del SNC y del SNP. El SNA provee inervación motora involuntaria eferente al músculo liso, al sistema de conducción cardíaca y a las glándulas. También proporciona inervación sensitiva aferente desde las vísceras (dolor y reflejos autónomos). El SNA, además, se subclasifica en una **división simpática** y una **división parasimpática**. Un tercer componente del SNA, la **división entérica**, inerva el tubo digestivo. Se comunica con el SNC a través de las fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas. Sin embargo, también puede funcionar en forma independiente de las otras dos divisiones del SNA (v. pág. 415).



COMPOSICIÓN DEL TEJIDO NERVIOSO

El tejido nervioso está compuesto por dos tipos principales de células: las neuronas y las células de sostén.

La **neurona** o **célula nerviosa** es la unidad funcional del sistema nervioso. Está compuesta por el soma que contiene el núcleo y varias evaginaciones de longitud variable. Las neuronas están especializadas para recibir estímulos desde otras células y para conducir impulsos eléctricos hacia otras partes del sistema a través de sus evaginaciones. Son varias las neuronas que normalmente participan en la transmisión de impulsos desde una parte del sistema hacia otra. Estas neuronas están organizadas, a modo de eslabones de una cadena, como una red de comunicaciones integrada. Los contactos especializados entre las neuronas, que permiten la transmisión de información especializada desde una neurona a la siguiente, se denominan **sinapsis**.

Las **células de sostén** son células no conductoras y están ubicadas cerca de las neuronas. Se denominan **células gliales** o **sólo glía**. El SNC contiene cuatro tipos de células gliales: los oligodendrocitos, los astrocitos, la microglía y los ependimocitos (v. pág. 407). En conjunto, estas células se denominan **glía central**. En el SNP, las células de sostén se denominan **glía periférica** e incluyen las células de Schwann, las células satélites y una gran variedad de otras células asociadas con estructuras específicas. Las células de Schwann rodean las evaginaciones de las neuronas y las aíslan de las células y de la matriz extracelular contiguas. Dentro de los ganglios del SNP, las células gliales periféricas se denominan **células satélites**. Éstas rodean los somas neuronales, la parte de la célula que contiene el núcleo, y son análogas de las células de Schwann. Las células de sostén de los ganglios que hay en la pared del tubo digestivo, se denominan **células gliales entéricas**. Desde los puntos de vista morfológico y funcional son similares a la glía central (v. pág. 407).

Las funciones de los diferentes tipos de células gliales comprenden:

- sostén físico (protección) para las neuronas;
- aislamiento para los somas y las evaginaciones neuronales, lo que facilita la rápida transmisión de impulsos nerviosos;
- reparación de la lesión neuronal;
- regulación del medio líquido interno del SNC;
- eliminación de los neurotransmisores de las hendiduras sinápticas;
- intercambio metabólico entre el sistema vascular y las neuronas del sistema nervioso.

Además de las neuronas y de las células de sostén, tanto el SNC como el SNP presentan un componente vascular extenso. Los vasos sanguíneos están separados del tejido nervioso por las láminas basales y por cantidades variables de tejido conjuntivo, según el tamaño del vaso. El límite entre los vasos sanguíneos y el tejido nervioso en el SNC excluye muchas sustancias que normalmente abandonan los vasos sanguíneos para entrar en otros tejidos. Esta restricción selectiva de sustancias de transmisión sanguínea en el SNC se denomina **barrera hematoencefálica** y se comenta en la *pág. 421.*

El sistema nervioso permite una rápida respuesta a los estímulos externos.

El sistema nervioso evoluciona desde un sistema neuroefector simple de los animales invertebrados. En los sistemas nerviosos primitivos, para responder a los estímulos externos sólo existen simples arcos reflejos que comprenden un receptor y un efector. En los animales superiores y en los seres humanos, el SNS retiene la capacidad de responder a los estímulos del medio externo a través de la acción de las células efectoras (como el sistema osteomuscular), pero las respuestas neuronales son infinitamente más variadas. Estas respuestas oscilan desde simples reflejos que requieren sólo la participación de la médula espinal hasta operaciones encefálicas complejas que incluyen la memoria y el aprendizaje.

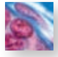
La parte autónoma del sistema nervioso regula la función de los órganos internos.

Los efectores específicos en los órganos internos que responden a la información transportada por las neuronas autónomas incluyen:

- **Músculo liso.** La contracción del músculo liso modifica el diámetro o la forma de las vísceras tubulares o huecas, como los vasos sanguíneos, el intestino, la vesícula biliar y la vejiga urinaria.
- **Células de conducción cardíaca (fibras de Purkinje)** que están ubicadas dentro del sistema de conducción del corazón. La frecuencia inherente de despolarización de la fibra de Purkinje regula el ritmo de contracción muscular cardíaca y puede ser modificada por impulsos autónomos.
- **Epitelio glandular.** El sistema nervioso autónomo regula la síntesis, la composición y la liberación de las secreciones.

La regulación de la función de los órganos internos comprende la cooperación estrecha entre el sistema nervioso y el sistema endocrino. Las neuronas en varias partes del encéfalo y en otros sitios se comportan como células secretoras y reciben el nombre de **tejido neuroendocrino**. Los diversos pape-

les desempeñados por las neurosecreciones en la regulación de las funciones de los sistemas endocrino, digestivo, respiratorio, urinario y reproductivo se describen en los capítulos siguientes.



LA NEURONA

La neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso.

El sistema nervioso humano contiene más de 10 000 millones de neuronas. Si bien las neuronas muestran la mayor variación en tamaño y forma que cualquier otro grupo de células en el cuerpo, pueden agruparse en tres categorías generales.

- **Neuronas sensitivas** que transmiten impulsos desde los receptores hacia el SNC. Las evaginaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas aferentes somáticas y aferentes viscerales. Las **fibras aferentes somáticas** transmiten sensaciones de dolor, temperatura, tacto y presión desde la superficie corporal. Además, estas fibras transmiten dolor y propiocepción (sensación inconsciente) desde los órganos internos del cuerpo (p. ej., músculo, tendones y articulaciones), para proporcionarle al encéfalo información relacionada con la orientación del cuerpo y de los miembros. Las **fibras aferentes viscerales** transmiten impulsos de dolor y otras sensaciones desde los órganos internos, las membranas mucosas, las glándulas y los vasos sanguíneos.
- **Neuronas motoras** que transmiten impulsos desde el SNC o los ganglios hasta las células efectoras. Las evaginaciones de estas neuronas están incluidas en las fibras nerviosas eferentes somáticas y eferentes viscerales. Las **neuronas eferentes somáticas** envían impulsos voluntarios al sistema osteomuscular. Las **neuronas eferentes viscerales** transmiten impulsos involuntarios hacia los músculos lisos, las células de conducción cardíaca (fibras de Purkinje) y las glándulas (fig. 12-1).
- **Interneuronas**, también llamadas **neuronas intercalares**, forman una red de comunicación y de integración entre las neuronas sensitivas y motoras. Se estima que más del 99,9 % de todas las neuronas pertenecen a esta red integradora.

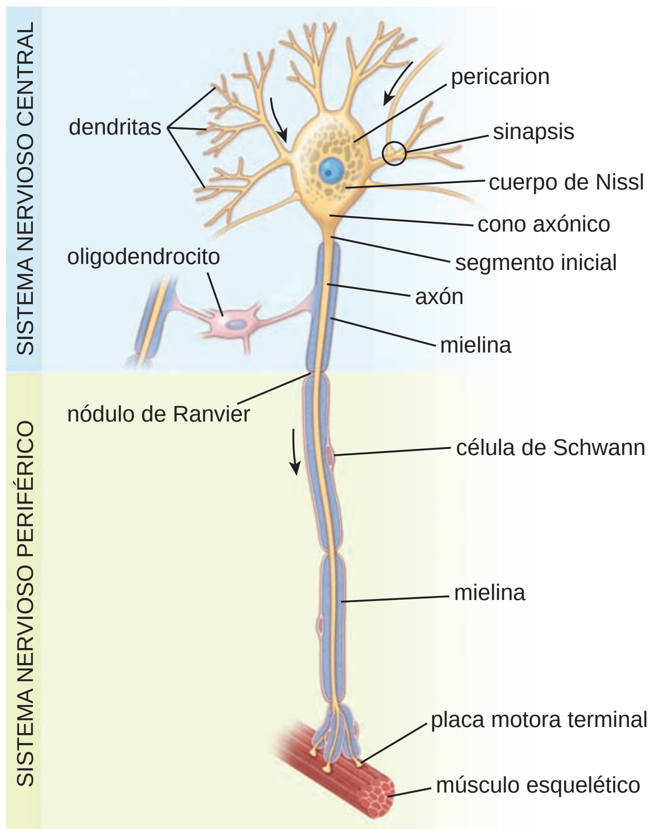


FIGURA 12-1 ▲ Diagrama de una neurona motora. El pericarion, las dendritas y la parte proximal del axón están dentro del SNC. El axón abandona el SNC y, ya en el SNP, es parte de un nervio (no se muestra en la figura) que se extiende hasta sus efectores (músculo estriado). En el SNC, la mielina para el axón es producida por un oligodendrocito y es parte de él. En el SNP, la mielina es producida por una célula de Schwann, y es parte de ella.

Los componentes funcionales de una neurona comprenden el soma, el axón, las dendritas y las uniones sinápticas.

El **soma** (pericarion) de una neurona contiene el núcleo y aquellos orgánulos que mantienen la célula. Las evaginaciones que se extienden desde el soma constituyen una estructura individual común característica de todas las neuronas. La mayor parte de las neuronas posee un solo **axón**, que suele ser la prolongación más larga que se extiende desde la célula, el cual transmite impulsos desde la célula hasta una terminación especializada (sinapsis). La sinapsis establece contacto con otra neurona o con una célula efectora (p. ej., una célula muscular o una célula epitelial glandular). Una neurona suele contener muchas **dendritas**, que son evaginaciones más cortas que transmiten impulsos desde la periferia (es decir, otras neuronas) hacia el soma.

Las neuronas se clasifican según la cantidad de evaginaciones que se extienden desde el soma.

Desde el punto de vista anatómico, la mayoría de las neuronas puede caracterizarse de la siguiente manera:

- Neuronas **multipolares** son las que tienen un axón y dos o más dendritas (fig. 12-2). La dirección de los impulsos es desde la dendrita hacia el soma y desde éste hacia el axón o desde el cuerpo neuronal hacia el axón. Desde el punto de vista funcional, las dendritas y el soma de las neuronas multipolares son las porciones receptoras de la célula, y su membrana plasmática está especializada para la generación de impulsos. El axón es la porción conductora de la célula, y su membrana plasmática está especializada para la conducción de impulsos. La porción terminal del axón, la terminación sináptica, contiene diversos neurotransmisores, que son moléculas cuya liberación a la altura de la sinapsis afecta otras neuronas, células musculares y células epiteliales glandulares. Las **neuronas motoras** y las **interneuronas** constituyen la mayor parte de las neuronas multipolares del sistema nervioso.
- Neuronas **bipolares** son las que tienen un axón y una dendrita (v. fig. 12-2). Las neuronas bipolares no son frecuentes. Suelen estar asociadas con los receptores de los **sentidos especiales** (gusto, olfato, oído, vista y equilibrio). En general, se encuentran en la retina del ojo y en

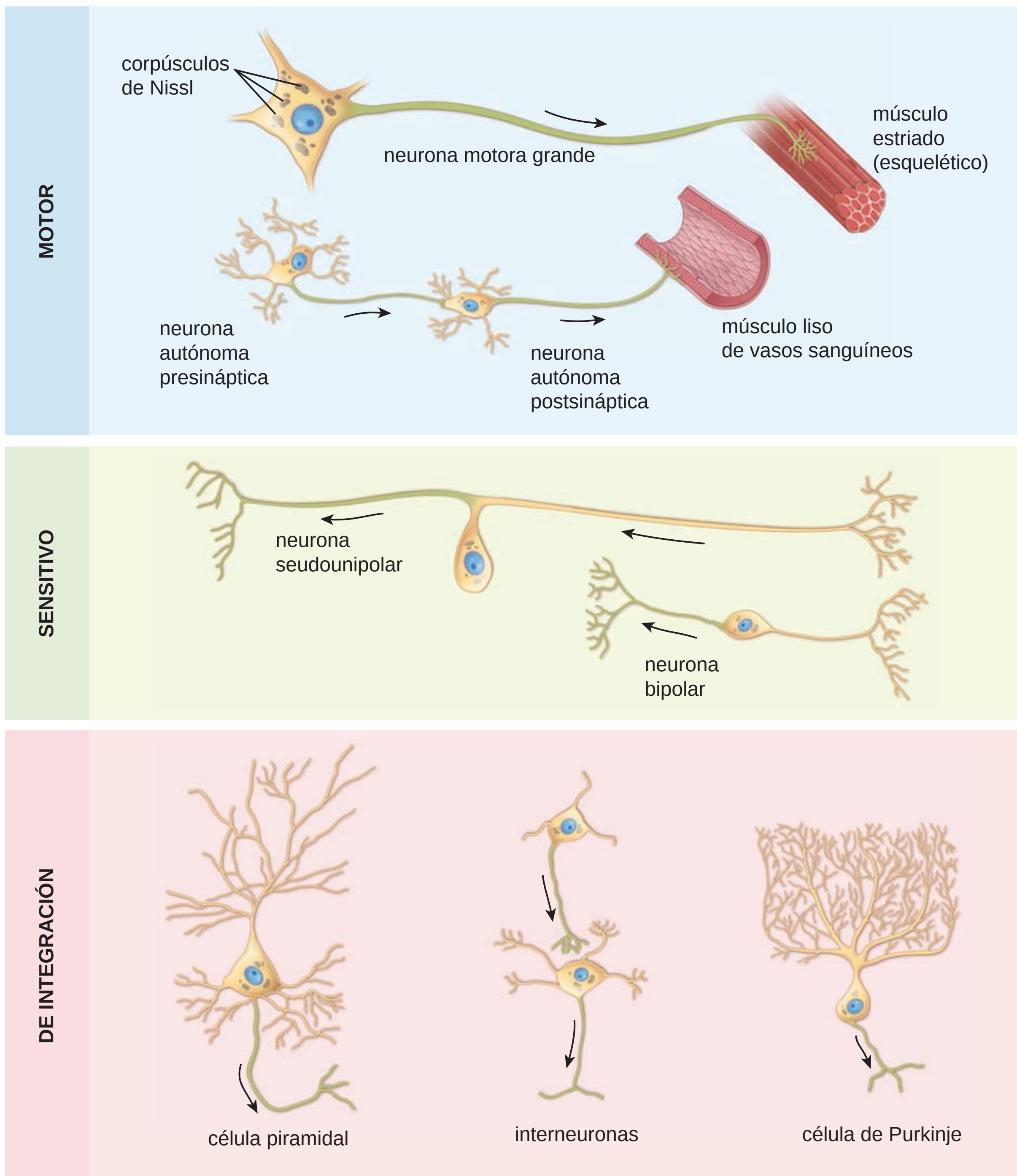


FIGURA 12-2 ▲ Diagrama que ilustra diferentes tipos de neuronas. Los somas de las neuronas seudounipolares (unipolares), bipolares y autónomas postsinápticas se localizan fuera del SNC. Las células de Purkinje y las piramidales están restringidas al SNC; muchas de ellas han elaborado arborizaciones dendríticas que facilitan su identificación. La rama axonal central y todos los axones en las células restantes se indican en *verde*.

los ganglios del nervio vestíbulococlear (nervio craneal VIII) del oído. Algunas neuronas en este grupo no se ajustan a las generalizaciones descritas antes. Por ejemplo, las células amacrinas de la retina carecen de axones y los receptores olfatorios se parecen a las neuronas de los sistemas neuronales primitivos porque retienen una ubicación superficial y se regeneran a un ritmo mucho más lento que otras neuronas.

- Las **neuronas seudounipolares** (unipolares) son las que tienen una sola prolongación, el axón, que se divide cerca del soma en dos ramas axónicas largas. Una rama se extiende hacia la periferia y la otra se extiende hacia el SNC (v. fig. 12-2). Las dos ramas axónicas son las unidades de conducción. Los impulsos son generados en las arborizaciones (ramificaciones) periféricas de la neurona que son la porción receptora de la célula. Cada neurona seudounipolar se desarrolla desde una neurona bipolar a medida que su axón y su dendrita migran alrededor del soma neuronal y se fusionan en una prolongación individual. La mayor parte de las neuronas seudounipolares son **neuronas sensitivas** que se ubican cerca del SNC (fig. 12-3). Los somas de las neuronas sensitivas están situados en los **ganglios de la raíz dorsal** y en los **ganglios de los nervios craneales**.

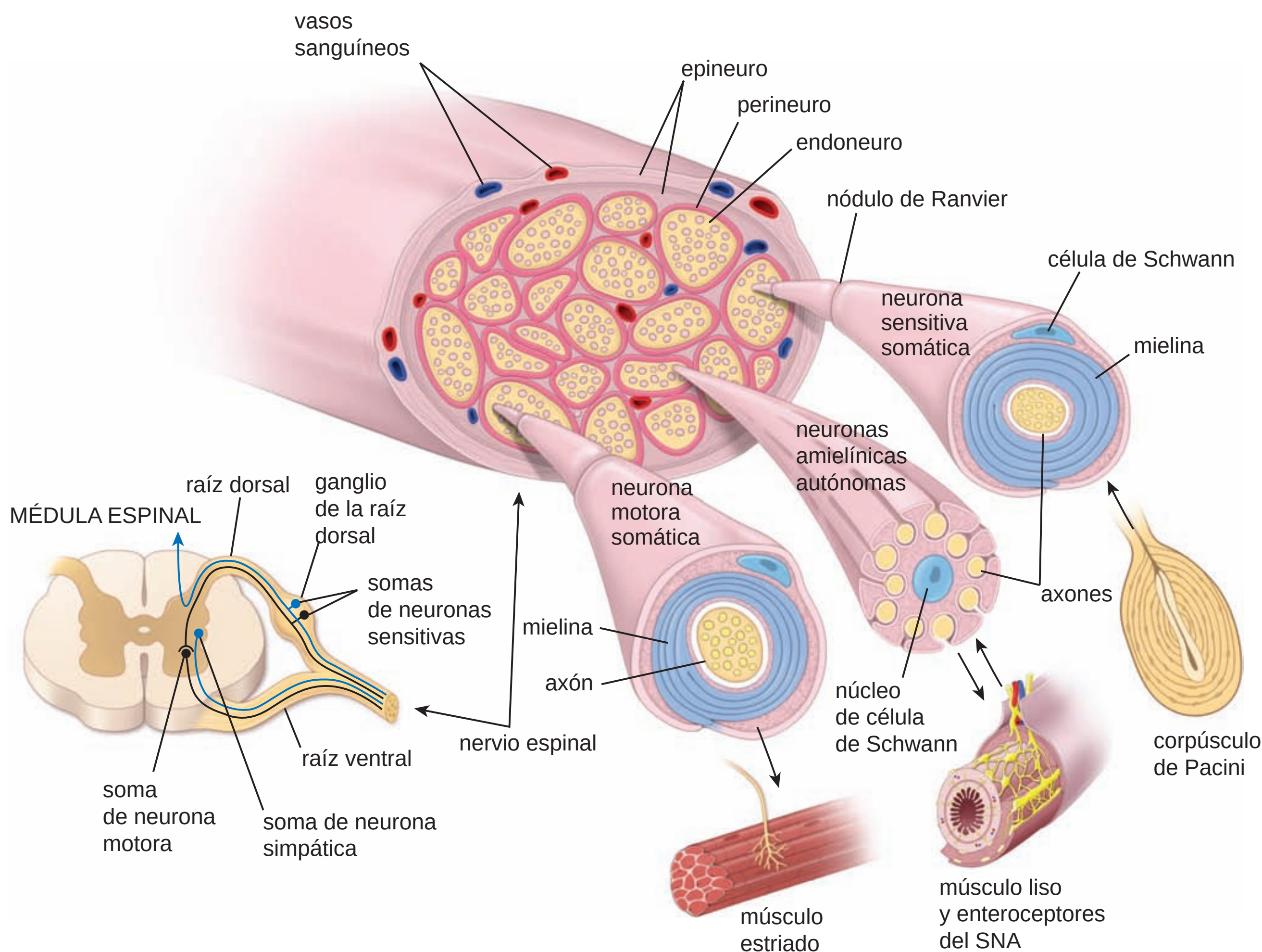


FIGURA 12-3 ▲ Representación esquemática que muestra la disposición de las neuronas sensitivas y motoras. El soma de una neurona motora está ubicado en el asta ventral (anterior) de la sustancia gris de la médula espinal. Su axón, rodeado por mielina, abandona la médula espinal a través de la raíz ventral (anterior) y se vuelve parte de un nervio espinal que lo transporta hacia su destino en las fibras de músculo estriado (esquelético). La neurona sensitiva se origina en la piel dentro de un receptor (aquí, un corpúsculo de Pacini) y continúa como un componente de un nervio espinal, introduciéndose en la médula espinal a través de la raíz dorsal (posterior). Nótese la ubicación de su soma en el ganglio de la raíz dorsal (ganglio sensitivo). Se ha magnificado un segmento del nervio espinal para mostrar la relación de las fibras nerviosas con el tejido conjuntivo circundante (endoneuro, perineuro y epineuro). Además, los segmentos de las neuronas sensitivas, motoras y amielínicas autónomas se han magnificado para mostrar la relación de los axones con las células de Schwann.

Soma neuronal

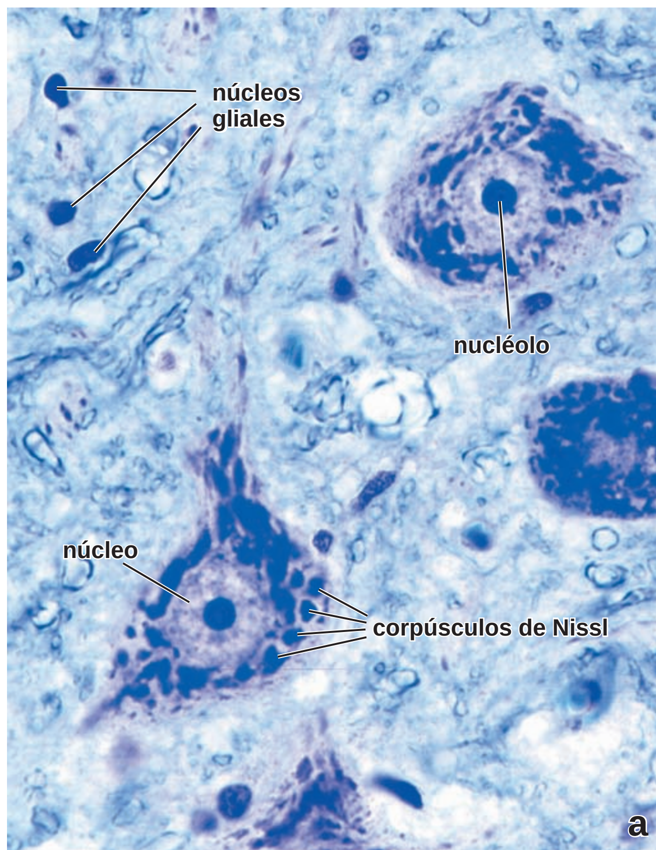
El soma celular de una neurona tiene las características de las células sintetizadoras de proteínas.

El soma es la región dilatada de la neurona que contiene un núcleo eucromático grande, con un nucléolo prominente y el **citoplasma perinuclear** circundante (fig.12-4a, lámina 27, *pág. 421*). Con el microscopio electrónico de transmisión (MET), en el citoplasma perinuclear se observa abundante retículo endoplásmico rugoso (RER) y ribosomas libres, una característica consistente con su actividad de síntesis proteica. Con el microscopio óptico, el contenido ribosómico aparece en la forma de pequeñas granulaciones denominadas corpúsculos de Nissl que se tiñen intensamente con colorantes básicos y metacromáticamente con colorantes de tionina (v. fig. 12-4a). Cada corpúsculo de Nissl corresponde a un rimero de RER. El citoplasma perinuclear también contiene numerosas mitocondrias, un gran aparato de Golgi perinuclear, lisosomas, microtúbulos, neurofilamentos (filamentos intermedios), vesículas de transporte e inclusiones (fig. 12-4b). Los **corpúsculos de Nissl**, los ribosomas libres y, ocasionalmente, el aparato de Golgi se extienden dentro de las dendritas pero no dentro del axón. Esta área del soma, denominada cono axónico, carece de orgánulos citoplasmáticos grandes y sirve como hito para distinguir los axones de las dendritas en los preparados tanto para el microscopio óptico como para el MET.

El núcleo eucromático, los grandes nucléolos, el prominente aparato de Golgi y los corpúsculos de Nissl indican el alto nivel de actividad anabólica necesaria para mantener estas grandes células.

Las neuronas no se dividen; sin embargo, en algunas regiones del encéfalo, hay células madre neurales que son capaces de diferenciarse y reemplazar las neuronas lesionadas.

Si bien las neuronas no se duplican, sus componentes subcelulares se recambian con regularidad y tienen una vida media que se mide en horas, días y semanas. La necesidad constante de reemplazar enzimas, sustancias neurotransmisoras, componentes de membrana y otros complejos moleculares, se condice con los aspectos morfológicos característicos de un alto nivel de actividad de síntesis. Las moléculas de proteína



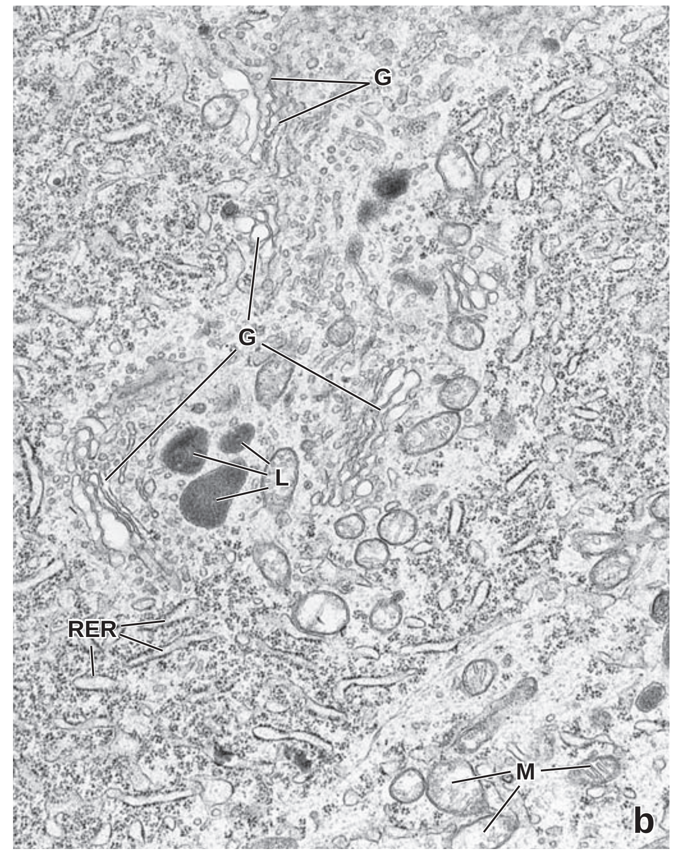


FIGURA 12-4 ▲ Somas neuronales. a. En esta fotomicrografía se ve una región del asta ventral (anterior) de una médula espinal humana teñida con azul de toluidina. Las características típicas de los somas neuronales visibles en esta imagen incluyen núcleos grandes esféricos, teñidos pálidos con un solo nucléolo prominente y abundantes corpúsculos de Nissl dentro del citoplasma del soma neuronal. La mayoría de los núcleos pequeños pertenecen a las células gliales. 640 X. **b.** Fotomicrografía electrónica de un soma neuronal. El citoplasma está ocupado por cúmulos de ribosomas libres y perfiles de retículo endoplásmico rugoso (*RER*) que constituyen los corpúsculos de Nissl de la microscopía óptica. El aparato de Golgi (*G*) aparece como áreas aisladas que contienen siluetas de sacos aplanados y vesículas. Otros orgánulos característicos incluyen mitocondrias (*M*) y lisosomas (*L*). Los neurofilamentos y los neurotúbulos son difíciles de distinguir con esta resolución relativamente baja. 15000 X.

neosintetizadas se transportan hacia sitios distantes dentro de una neurona en un proceso llamado **transporte axonal** (pág. 397-398).

En general se acepta que las neuronas no se dividen. No obstante, se ha demostrado recientemente que el encéfalo adulto retiene algunas células que exhiben el potencial para regenerarse. En ciertas regiones del encéfalo, como el bulbo olfatorio y el giro dentado del hipocampo, estas **células madre neurales** son capaces de dividirse y generar nuevas neuronas. Éstas se caracterizan por la expresión prolongada de una proteína de filamento intermedio de 240 kDa, la **nestina**, la cual se utiliza para identificar estas células por medio de métodos histoquímicos. Las células madre neurales también son capaces de migrar hacia sitios de lesión y diferenciarse en neuronas nuevas. Estudios de investigación en modelos animales han demostrado que las células recién generadas maduran hasta convertirse en neuronas funcionales en el encéfalo de un mamífero adulto. Estos hallazgos podrían conducir a estrategias terapéuticas que usen células madre neurales para reemplazar neuronas destruidas o dañadas por trastornos neurodegenerativos, como la enfermedad de Alzheimer y de Parkinson.

Dendritas y axones

Las dendritas son evaginaciones receptoras que reciben estímulos desde otras neuronas o desde el medio externo.

La función principal de las **dendritas** es recibir información de otras neuronas o del medio externo y transportar esta información hacia el soma. En general, las dendritas se ubican en las cercanías del soma neuronal. Tienen un diámetro más grande que el de los axones, no están mielinizadas, suelen ser ahusadas y forman extensas arborizaciones denominadas **arborizaciones dendríticas**. Las arborizaciones dendríticas incrementan significativamente el área de superficie receptora de una neurona. Muchos tipos de neuronas se caracterizan por la extensión y la forma de sus arborizaciones dendríticas (v. fig. 12-2). Por lo general, los contenidos del citoplasma perinuclear del soma y del citoplasma de las dendritas son semejantes, con excepción del aparato de Golgi. Otros orgánulos característicos del soma neuronal, como los ribosomas y el RER, también se hallan en las dendritas, en especial a la altura de sus bases.

Los axones son evaginaciones efectoras que transmiten estímulos a otras neuronas o a células efectoras.

La principal función del **axón** es transmitir información desde el soma a otra neurona o a una célula efectora, como por ejemplo una célula muscular. *Cada neurona tiene un solo axón*, que puede ser muy largo. Los axones provenientes de neuronas ubicadas en los núcleos motores del SNC **(neuronas de Golgi tipo I)** pueden extenderse más de un metro para alcanzar sus dianas efectoras, las células del sistema osteomuscular.

CUADRO 12-1 Correlación clínica: enfermedad de Parkinson

La **enfermedad de Parkinson** es un trastorno neurológico de progresión lenta causado por la pérdida de las células secretoras de dopamina (DA) en la sustancia negra y en los ganglios de la base del encéfalo. La DA es un neurotransmisor responsable de la transmisión sináptica en las vías nerviosas que coordinan la actividad fluida y precisa del sistema osteomuscular. La pérdida de las células secretoras de DA está asociada con un patrón clásico de síntomas, que incluye los siguientes:

- Temblor de reposo en los miembros, en especial de la mano cuando está en una posición relajada; el temblor suele incrementarse durante una situación de estrés y con frecuencia es más grave en uno de los lados del cuerpo.
- Rigidez o aumento del tono (dureza) en todos los músculos.
- Lentitud de movimientos (bradicinesia) e incapacidad para iniciar el movimiento (acinesia)
- Falta de movimientos espontáneos
- Pérdida de reflejos posturales, lo que conduce a la falta de equilibrio y a un andar anómalo (marcha festinante)
- Dificultad en el habla, lentitud de pensamiento, escritura pequeña y retorcida

La causa de la **enfermedad de Parkinson idiopática**, en la cual las neuronas secretoras de DA en la sustancia negra se lesionan y se pierden por degeneración o apoptosis, no se conoce. Sin embargo, algunos indicios señalan una predisposición hereditaria, ya que cerca del 20 % de los pacientes con Parkinson tienen un miembro de su familia con síntomas similares. Algunos síntomas parecidos a los de la enfermedad de Parkinson idiopática pueden ser causados por infecciones (p. ej., encefalitis), toxinas (p. ej., metilfeniltetrahidropiridina [MPTP]), fármacos utilizados en el tratamiento de trastornos neurológicos (p. ej., neurolépticos utilizados para tratar la esquizofrenia) y traumatismos reiterados. Los síntomas con estas causas se denominan **parkinsonismo secundario**.

En el nivel microscópico, la degeneración de las neuronas en la sustancia negra es muy evidente. Esta región pierde su pigmentación típica, y se observa un incremento en la cantidad de células gliales **(gliosis)**. Además, las neuronas en esta región muestran inclusiones intracelulares características que reciben el nombre de **cuerpos de Lewy,** los que corresponden a la acumulación de neurofilamentos intermedios en asociación con las proteínas α-sinucleína y ubicuitina.

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson es principalmente sintomático y debe lograr un equilibrio entre el alivio de los síntomas y la minimización de los efectos colaterales psicóticos. La L-Dopa es un precursor de la DA que puede cruzar la barrera hematoencefálica y, luego, convertirse en DA. Con frecuencia es el agente primario que se usa para tratar la enfermedad de Parkinson. Entre otros fármacos que se utilizan se encuentra un grupo de bloqueantes de receptores colinérgicos y la amantadina, un fármaco que estimula la liberación de DA por las neuronas.

Si los tratamientos con fármacos no son efectivos, pueden considerarse varias opciones quirúrgicas. La cirugía estereotáxica, en la cual se destruyen los núcleos en áreas selectivas del encéfalo (globo pálido, tálamo) mediante una sonda termocoagulativa insertada en el encéfalo, puede ser efectiva en algunos casos. Varios procedimientos quirúrgicos nuevos se están desarrollando y continúan en etapas experimentales. Estos incluyen el trasplante de neuronas secretoras de DA en la sustancia negra para reemplazar las neuronas destruidas.

En cambio, las interneuronas del SNC **(neuronas de Golgi tipo II)** tienen axones muy cortos. Si bien un axón puede dar origen a una ramificación recurrente cerca del soma neuronal (es decir, una rama que describe un giro que la hace retornar hacia el soma) y a otras ramificaciones colaterales, la ramificación del axón es más extensa en la vecindad de sus dianas.

El axón se origina desde el **cono axónico**. El cono axónico a menudo carece de orgánulos citoplasmáticos grandes, como los corpúsculos de Nissl y las cisternas de Golgi. Sin embargo, los microtúbulos, los neurofilamentos, las mitocondrias y las vesículas atraviesan el cono axónico hacia el interior del axón. La región del axón entre el vértice del cónico axónico y el inicio de la vaina de mielina (v. más adelante) se denomina **segmento inicial**. El segmento inicial es el sitio en el cual se genera un **potencial de acción** en el axón. El potencial de acción (que se describe en detalle más adelante) es estimulado por impulsos transportados hacia el cono axónico en la membrana del soma neuronal después de que otros impulsos se reciben en las dendritas o en el soma mismo.

Algunas terminales axónicas grandes son capaces de sintetizar proteínas locales, que podrían intervenir en los procesos de memoria.

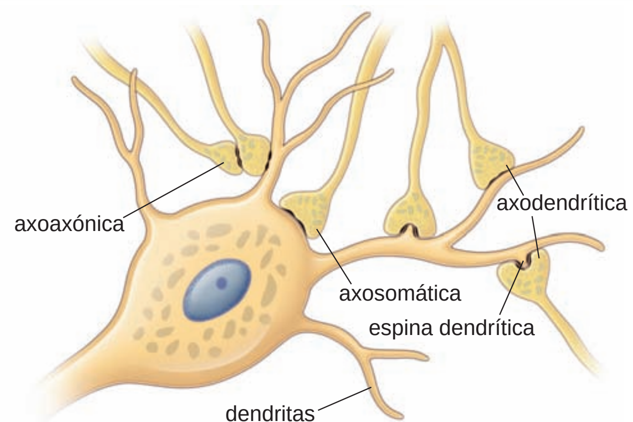


FIGURA 12-5 ▲ Diagrama esquemático de diferentes tipos de sinapsis. Las sinapsis axodendríticas son el tipo de conexión más común entre la terminal axonal presináptica y las dendritas de la neurona postsináptica. Se debe notar que algunas sinapsis axodendríticas poseen espinas dendríticas, las que están vinculadas con el aprendizaje y la memoria. Las sinapsis axosomáticas se forman entre la terminal axonal presináptica y el soma neuronal postsináptico, y las sinapsis axoaxónicas se forman entre la terminal axónica de la neurona presináptica y el axón de la neurona postsináptica. La sinapsis axoaxónica puede mejorar o inhibir la transmisión sináptica axodendrítica (o axosomática).

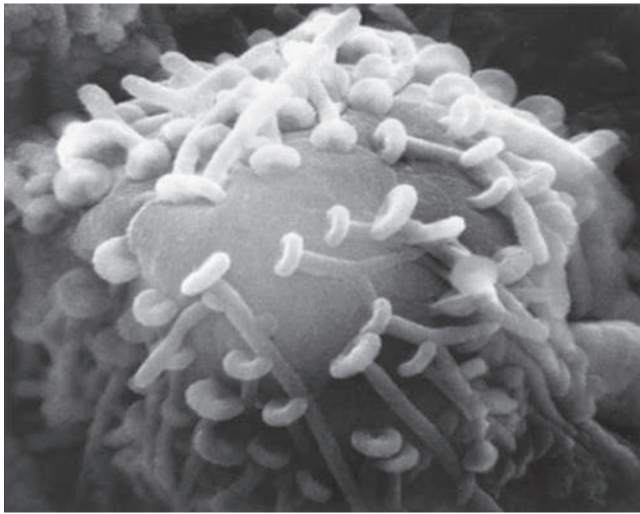


FIGURA 12-6 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido del soma neuronal. En esta fotomicrografía se ve el soma de una neurona. Las terminaciones axonales que forman sinapsis axosomáticas, se visualizan como numerosos corpúsculos ovales con apéndices con forma de cola. Cada corpúsculo oval corresponde a una terminal axonal presináptica de diferentes neuronas haciendo contacto con el gran soma neuronal postsináptico. 76 000 X. (Gentileza del Dr. George Johnson).

Casi todas las moléculas de proteínas estructurales y funcionales se sintetizan en el soma neuronal. Estas moléculas se distribuyen a los axones y a las dendritas a través de **sistemas de transporte axonal** (descritos en las pág. 397-398). Sin embargo, en oposición a la opinión general de que el soma neuronal es el único sitio de síntesis proteica, estudios recientes indican que la síntesis local de las proteínas axónicas tiene lugar en algunas terminaciones nerviosas grandes. Algunas terminaciones axónicas vertebrales (es decir, de la retina) contienen polirribosomas con una maquinaria traduccional completa para la síntesis proteica. Estas áreas bien definidas dentro de las terminales axónicas, denominadas **placas periaxoplasmáticas**, poseen las características bioquímicas y moleculares de la síntesis proteica activa. La síntesis proteica dentro de las placas periaxoplasmáticas es modulada por la actividad neuronal. Estas proteínas podrían intervenir en los procesos de memoria celular neuronal.

Sinapsis

Las neuronas se comunican con otras neuronas y con células efectoras mediante sinapsis.

Las **sinapsis** son uniones especializadas entre las neuronas que facilitan la transmisión de impulsos desde una neurona (presináptica) hacia otra (postsináptica).

Las sinapsis también ocurren entre los axones y las células efectoras (dianas), como las células musculares y las células glandulares. Desde el punto de vista morfológico, las sinapsis entre neuronas pueden clasificarse de la siguiente manera:

- **Axodendríticas.** Estas sinapsis ocurren entre los axones y las dendritas. En el SNC, algunas sinapsis axodendríticas poseen espinas dendríticas (fig. 12-5), una proyección dinámica que contiene filamentos de actina. Su función está asociada con la memoria a largo plazo y el aprendizaje.
- **Axosomáticas.** Estas sinapsis ocurren entre los axones y el soma neuronal.
- **Axoaxónicas.** Estas sinapsis ocurren entre los axones y otros axones (v. fig. 12-5).

Las sinapsis no pueden resolverse en los preparados de rutina teñidas con hematoxilina y eosina (H&E). Sin embargo, los métodos de tinción por precipitación argéntica (p. ej., método de Golgi) no sólo permiten ver la forma general de algunas neuronas sino también las sinapsis como corpúsculos ovales sobre la superficie de la neurona receptora. Normalmente, un axón presináptico realiza varios de estos contactos en forma de botones con la porción receptora de la neurona postsináptica. Con frecuencia, el axón de la neurona presináptica transcurre a lo largo de la superficie de la neurona postsináptica y establece varios contactos sinápticos denominados **boutons en passant** *(fr. botones de paso)*. El axón entonces continúa su camino hasta que al final se ramifica en una estructura con un extremo dilatado, el **bouton terminal** *(fr. botón terminal)*, o bulbo terminal. La cantidad de sinapsis en una neurona o en sus evaginaciones, que puede variar de unas pocas a decenas de miles por neurona (fig. 12-6), parece estar en relación directa con la cantidad de impulsos que una neurona recibe y procesa.

Las sinapsis se clasifican en químicas y eléctricas.

La clasificación depende del mecanismo de conducción de los impulsos nerviosos y de la manera en que se genera el potencial de acción en las células diana. Por lo tanto, las sinapsis también pueden clasificarse de la siguiente manera.

- **Sinapsis químicas.** La conducción de impulsos se logra mediante la liberación de sustancias químicas (neurotransmisores) desde la neurona presináptica. Los neurotransmisores luego se difunden a través del estrecho espacio intercelular que separa la neurona presináptica de la neurona postsináptica o célula diana. En el receptor de las células ciliadas del oído interno y en las células fotorreceptoras de la retina, se encuentra un tipo especializado de sinapsis química denominada **sinapsis en cinta** (sus estructuras y funciones se describen en el cap. 25).
- **Sinapsis eléctrica.** Estas sinapsis, que son comunes en los invertebrados, contienen uniones de hendidura que permiten el movimiento de iones entre las células y, en consecuencia, permiten la propagación directa de una corriente eléctrica de una célula a otra. Estas sinapsis no necesitan neurotransmisores para cumplir su función. Los equivalentes mamíferos de las sinapsis eléctricas incluyen **uniones de hendidura** en el músculo liso y en las células musculares cardíacas.

Una sinapsis química normal contiene un elemento presináptico, una hendidura sináptica y una membrana postsináptica.

Los componentes de una sinapsis química normal son los siguientes:

- Un **elemento presináptico** (bulbo presináptico, componente presináptico o botón sináptico) es el extremo de la prolongación neuronal desde el cual se liberan los neurotransmisores. El elemento presináptico se caracteriza por la presencia de **vesículas sinápticas**, estructuras limitadas por membrana cuyo diámetro oscila entre 30 nm y 100 nm y que contiene los neurotransmisores (fig. 12-7).

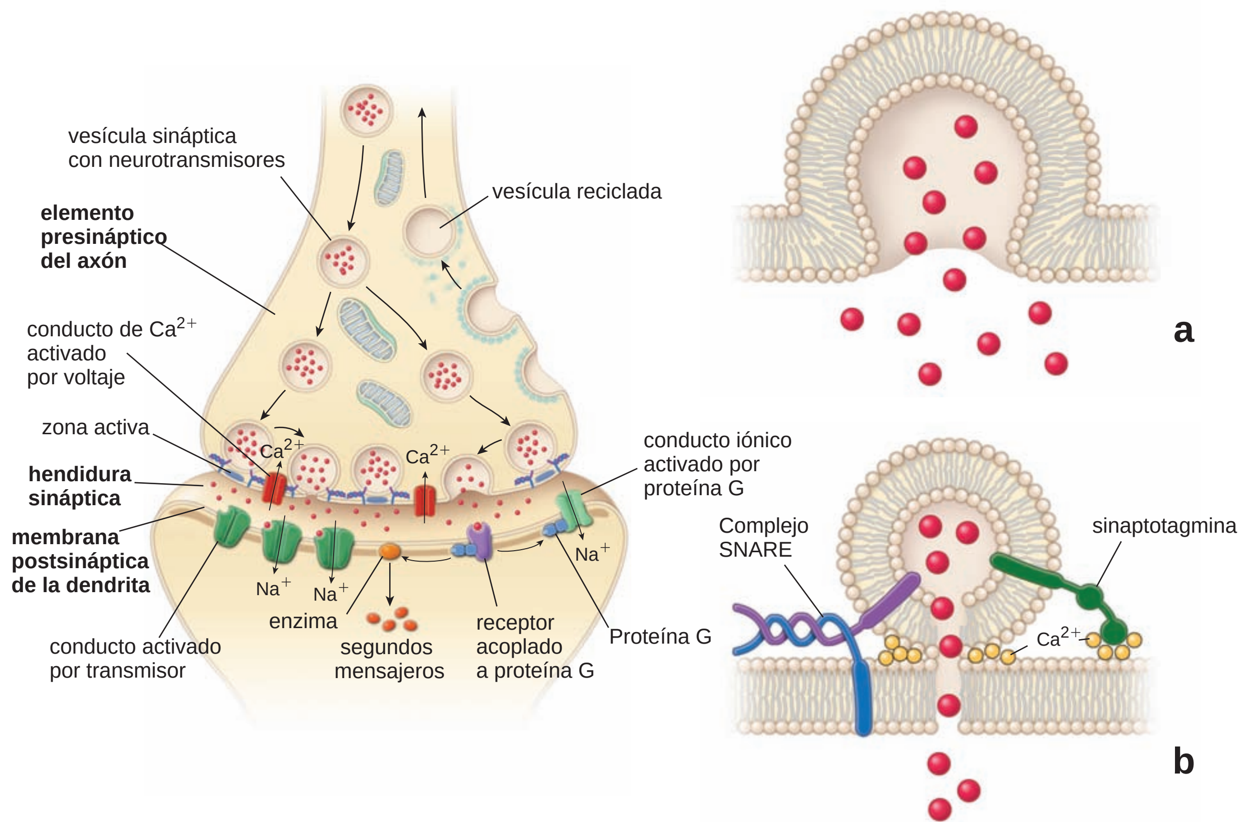


FIGURA 12-7 ▲ Diagrama de una sinapsis química axodendrítica. Este diagrama ilustra tres componentes de una sinapsis típica. El botón presináptico se localiza en el extremo distal del axón desde el cual se liberan los neurotransmisores. El elemento presináptico del axón se caracteriza por la presencia de numerosas vesículas sinápticas que contienen neurotransmisor. La membrana plasmática del botón presináptico se recicla por la formación de vesículas endocíticas revestidas con clatrina. La hendidura sináptica separa al botón presináptico del axón de la membrana postsináptica de la dendrita. La membrana postsináptica de la dendrita con frecuencia se caracteriza por presentar una densidad postsináptica y contiene receptores con afinidad para los neurotransmisores. Nótese que hay dos tipos de receptores: moléculas coloreadas de verde que representan los conductos activados por transmisor, y una estructura coloreada de púrpura que representa al receptor acoplado a proteína G, que, cuando se fija al neurotransmisor, puede actuar sobre conductos iónicos activados por proteína G o sobre enzimas que producen un segundo mensajero. **a.** Diagrama que muestra la opinión actual sobre la liberación de un neurotransmisor de un botón presináptico mediante una fusión de las vesículas presinápticas con la membrana presináptica. **b.** Diagrama que muestra un modelo propuesto recientemente de liberación de neurotransmisor mediante porocitosis. En este modelo, la vesícula sináptica está anclada y yuxtapuesta a los conductos selectivos de calcio en la membrana presináptica. En presencia de Ca^{2+}, las bicapas de la vesícula y las membranas presinápticas se reorganizan para crear un poro transitorio de 1nm que conecta la luz de la vesícula con la hendidura sináptica permitiendo la liberación de un neurotransmisor. Es de destacar la presencia de un complejo SNARE y de la sinaptotagmina que fijan la vesícula a las zonas activas dentro de la membrana plasmática del elemento presináptico.

La unión y la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana plasmática presináptica es mediada por una familia de proteínas transmembrana que reciben el nombre de SNARE (*ing, soluble NSF [N-ethylmaleimide-sensitive factor] attachment receptors,* receptor de proteína soluble de unión al factor sensible a N-etilmaleimida; v. pág. 39). Las proteínas SNARE específicas que participan en esta actividad son conocidas como **v-SNARE** (unida a vesícula) y **t-SNARE** (unida a membrana diana que se encuentran en áreas especializadas de la membrana presináptica). Otra proteína unida a vesícula denominada **sinaptotagmina 1** reemplaza al complejo SNARE, el cual es subsecuentemente desarmado y reciclado por los complejos proteicos NSF/SNAP25.

Acumulaciones densas de proteínas se encuentran en el lado citoplasmático de la membrana plasmática presináptica. Estas densidades presinápticas son áreas especializadas denominadas **zonas activas** en donde se acoplan vesículas sinápticas y se liberan neurotransmisores. Las zonas activas tienen abundantes **complejos de acoplamiento Rab-GTPasa** (v. pág. 39), **t-SNARE** y **proteínas fijadoras de sinaptotagmina**. La membrana vesicular que se añade a la membrana presináptica es recuperada por endocitosis y reprocesada en vesículas sinápticas por el retículo endoplásmico liso (REL), ubicado en la terminación nerviosa. En el elemento presináptico también se encuentran numerosas mitocondrias pequeñas.

- La **hendidura sináptica** es un espacio de entre 20 nm y 30 nm que separa la neurona presináptica de la neurona postsináptica o de la célula diana y que el neurotransmisor debe atravesar.
- La **membrana postsináptica** (componente postsináptico) contiene sitios receptores con los cuales interactúan los neurotransmisores. Este componente está formado por una porción de la membrana plasmática de la neurona postsináptica (fig. 12-8) y se caracteriza por una capa subyacente de material denso. Esta **densidad postsináptica** es un elaborado complejo de proteínas interconectadas que cumple numerosas funciones, como la traducción de la interacción neurotransmisor–receptor en una señal intracelular, la fijación de receptores de neurotransmisores a la membrana plasmática y su tránsito hacia ella y la fijación de diversas proteínas que modulan la actividad receptora.

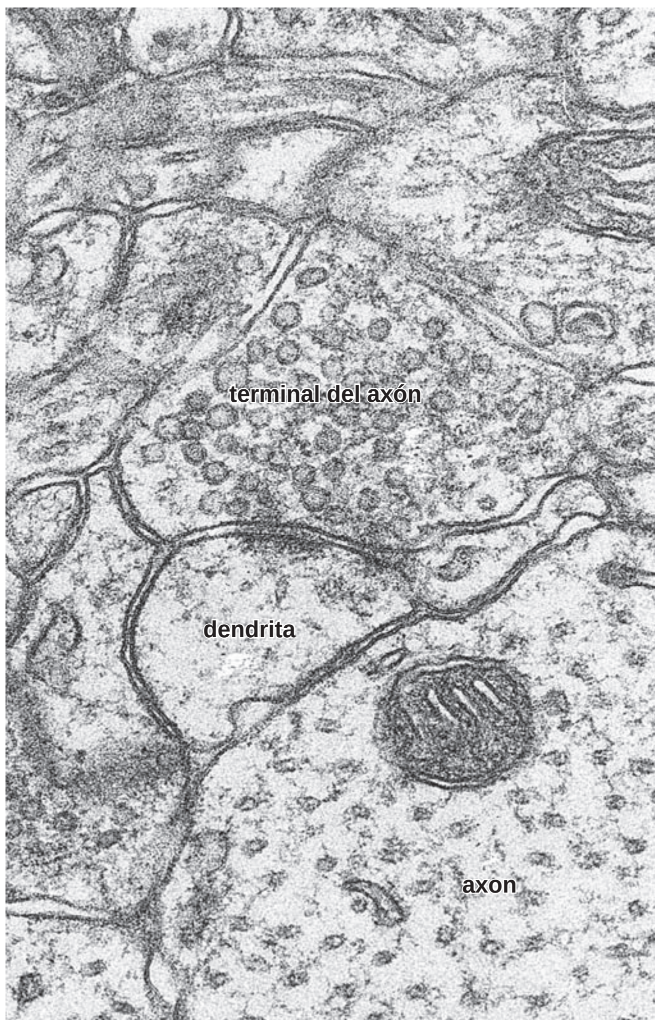


FIGURA 12-8 ▲ Fotomicrografía electrónica de las evaginaciones nerviosas en la corteza cerebral. Puede verse una sinapsis en el *centro* de la fotomicrografía, donde una terminal del axón está yuxtapuesta a una dendrita. La terminal axonal exhibe numerosas vesículas sinápticas que contienen neurotransmisor y aparecen como siluetas circulares. La membrana postsináptica de la dendrita muestra una densidad postsináptica. Una sustancia de densidad similar también está presente en la hendidura sináptica (espacio intercelular) en la sinapsis. 76 000 X. (Gentileza de los Dres. George D. Pappas y Virginia Kriho).

Transmisión sináptica

Los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje en la membrana presináptica regulan la liberación del transmisor.

Cuando un impulso nervioso alcanza el botón sináptico, la inversión de voltaje a través de la membrana producido por el impulso (llamada **despolarización**) provoca que los **conductos de Ca^{2+} activados por voltaje** se abran en la membrana plasmática del botón. La entrada de Ca^{2+} desde el espacio extracelular causa la migración, la fijación y la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica, lo cual produce la liberación del neurotransmisor hacia la hendidura sináptica por exocitosis. El acoplamiento y la fusión de las vesículas son impulsados principalmente por la acción de las proteínas SNARE y la sinaptotagmina. Una alternativa a la liberación masiva de neurotransmisores después de la fusión de vesículas es el proceso de **porocitosis**, en el cual las vesículas ancladas en las zonas activas liberan neurotransmisores a través de un poro transitorio que conecta la luz de la vesícula con la hendidura sináptica. El neurotransmisor se difunde entonces a través de la hendidura sináptica. Al mismo tiempo, la membrana presináptica del botón sináptico que liberó al neurotransmisor forma con rapidez vesículas endocíticas que regresan al compartimento endosomal del botón para el reciclaje o recarga con el neurotransmisor.

El neurotransmisor se une a los conductos activados por transmisor o a los receptores acoplados a proteínas G ubicados en la membrana postsináptica.

Las moléculas de neurotransmisor liberadas se unen a la porción extracelular de los receptores de membrana postsináptica llamados **conductos activados por transmisor**. La unión del neurotransmisor induce a un cambio de la conformación de estos conductos de proteínas que provoca la apertura de sus poros. La respuesta que finalmente se genera depende de la identidad del ion que entra en la célula. Por ejemplo, la entrada de Na^{2+} causa la despolarización local en la membrana postsináptica, que en condiciones favorables (cantidad suficiente y duración de liberación del neurotransmisor) estimula la apertura de los **conductos de Na^{2+} activados por voltaje**, con lo que se genera un impulso nervioso.

Algunos neurotransmisores compuestos por aminoácidos y amina pueden unirse a los **receptores acoplados a proteína G** para generar respuestas postsinápticas más diversas y de mayor duración. El neurotransmisor se une a una proteína transmembrana receptora en la membrana postsináptica. La unión al receptor activa las proteínas G, las que se desplazan a lo largo de la superficie intracelular de la membrana postsináptica y finalmente activan las proteínas efectoras. Estas proteínas efectoras pueden incluir los **conductos iónicos activados por proteínas G** o **enzimas** transmembrana que sintetizan moléculas de segundo mensajero (pág. 395). Varios neurotransmisores (p. ej., acetilcolina) pueden generar diferentes acciones postsinápticas, según el sistema receptor sobre el cual actúen (v. más adelante).

La porocitosis es la secreción de neurotransmisor que no comprende la fusión de vesículas sinápticas con la membrana presináptica.

Para explicar la liberación regulada de los neurotransmisores, recientemente se ha propuesto un modelo alternativo de secreción de neurotransmisores denominado **porocitosis**, que tiene su fundamento en la valoración de la información fisiológica y en la organización estructural de las sinapsis nerviosas. En este modelo, la secreción desde las vesículas se produce sin la fusión de la membrana vesicular con la membrana presináptica. En cambio, la vesícula sináptica se fija a la membrana presináptica contigua a los conductos selectivos de Ca^{2+} por las proteínas SNARE y sinaptotagmina. En presencia de Ca^{2+}, la vesícula y las membranas presinápticas se reorganizan para crear un poro transitorio de 1 nm que conecta la luz de la vesícula con la hendidura sináptica. Los neurotransmisores, entonces, pueden liberarse en forma controlada a través de estos poros transitorios de la membrana (v. fig. 12-7).

La naturaleza química del neurotransmisor determina el tipo de respuesta en esa sinapsis en la generación de impulsos neuronales.

TABLA 12-1 Descripción de los neurotransmisores más comunes

Clase de Molécula	Neurotransmisor	Tipo de receptor y acción: Ionotrópicos	Metabotrópicos	Papel fisiológico
Éster	ACh	Receptores ACh nicotínicos (nAChR); activa conductos de Na^+	Receptor ACh muscarínico (mAChR); actúa a través de la proteína G	Transmisión excitadora sináptica rápida en la unión neuromuscular (que actúa sobre nAChR); también presente en el SNP (p. ej., ganglio simpático, médula suprarrenal) y en el SNC; acción tanto excitadora como inhibidora (actúa sobre mAChR), p. ej., disminuye el ritmo cardíaco, relaja el músculo liso del tubo digestivo
Monoamina	Adrenalina, noradrenalina	N/A	Receptores adrenérgicos α y β; actúa a través de la proteína G	Transmisión sináptica lenta en el SNC y en músculos lisos
	Dopamina	N/A	Receptores de dopamina D_1 y D_2; actúa a través de la proteína G	Transmisión sináptica lenta en el SNC
	Serotonina	Conducto de Na^+/K^+ activado por ligando 5-HT3; activa conductos iónicos	Receptores 5-$HT_{1,2,4–7}$	Transmisión sináptica excitadora rápida (actúa sobre 5-HT_3); acción excitadora e inhibidora según el receptor; actúa en el SNC y en el SNP (sistema entérico)
Aminoácidos	Glutamato	NMDA, Kainato y AMPA; activa conductos de Na^+, K^+ y Ca^{2+}	Receptor mGluR; actúa a través de la proteína G	Transmisión sináptica excitadora rápida en el SNC
	GABA	Receptor de $GABA_A$; activa conductos de Cl^-	Receptor $GABA_B$; actúa a través de la proteína G	Transmisión sináptica inhibidora rápida y lenta en el SNC
	Glicina	Receptor de glicina (GlyR); activa conductos de Cl^-	N/A	Transmisión sináptica inhibidora rápida en el SNC
Péptidos pequeños	Sustancia P	N/A	Receptor de neuroquinina 1 (NK1) receptor; actúa a través de la proteína G	Excitación lenta de los músculos lisos y neuronas sensitivas en el SNC, en especial cuando transmiten una sensación de dolor.
	Encefalinas	N/A	Receptores opioides δ (DOP) y μ (MOP); actúa a través de la proteína G	Reduce la excitabilidad sináptica (señalización sináptica lenta); relaja músculos lisos en el tubo digestivo; produce analgesia
	Endorfina β	N/A	Receptor opioide κ (KOP); actúa a través de la proteína Gn	Señalización sináptica lenta en el encéfalo y la médula espinal; produce analgesia
Radical libre	NO	El NO no actúa sobre receptores; activa la guanilato ciclasa y después, a través de la señalización de cGMP, aumenta la síntesis de proteína G en las células diana.		Influye en la liberación de neurotransmisores en el SNC y el SNP; actúa como un vasodilatador poderoso, relaja músculos lisos en el tubo digestivo

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *ACh*, acetilcolina; *AMPA*, ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropionico; *cGMP*, monofosfato de guanosina cíclica; *SNC*, sistema nervioso central; *GABA*, ácido γ -aminobutírico ; *mGluR*, receptor de glutamato metabotrópico; *N/A*, no aplica; *NMDA*, receptor N-metil D-aspartato; *NO*, óxido nítrico; *SNP,* sistema nervioso periférico.

La liberación del neurotransmisor por el componente presináptico puede causar **excitación** o **inhibición** en la membrana postsináptica.

- En las **sinapsis excitadoras**, la liberación de neurotransmisores como **acetilcolina**, **glutamina** o **serotonina** abren los conductos de Na^{2+} activados por transmisores (u otros conductos de cationes), que estimulan la entrada de Na2+ que causa la inversión local del voltaje de la membrana postsináptica hasta un nivel umbral (despolarización). Esto conduce al inicio de un potencial de acción y a la generación de un impulso nervioso.
- En las **sinapsis inhibidoras**, la liberación de neurotransmisores como **ácido γ aminobutírico (GABA)** o **glicina** abre los **conductos de Cl^- activados por transmisor** (u otros conductos aniónicos), que producen la entrada de Cl^- en la célula y la hiperpolarización de la membrana postsináptica, lo cual la torna aún más negativa. En estas sinapsis, la generación de un potencial de acción se vuelve más difícil.

La generación definitiva de un impulso nervioso en una neurona postsináptica (descarga) depende de la suma de los impulsos excitadores e inhibidores que llegan a la neurona. Esto permite una regulación precisa de la reacción de una neurona postsináptica (o fibra muscular o célula glandular). La función de las sinapsis no es simplemente transmitir impulsos de manera inalterada de una neurona a otra, sino que las sinapsis permiten el procesamiento de los impulsos recibidos por las neuronas. Normalmente, el impulso que pasa de una neurona presináptica a una postsináptica es modificado en la sinapsis por otras neuronas que, aunque no están en la vía directa, aun así tienen acceso a la sinapsis (v. fig. 12-5). Estas otras neuronas pueden influir en la membrana de la neurona presináptica o de la neurona postsináptica y facilitar o inhibir la transmisión de impulsos. La generación de impulsos en la neurona postsináptica se debe a la acción sumatoria de cientos de sinapsis.

Neurotransmisores

Se han identificado varias moléculas que actúan como **neurotransmisores** en diversas partes del sistema nervioso. Un neurotransmisor que es liberado desde un elemento presináptico se difunde a través de la hendidura sináptica hacia la membrana postsináptica, donde interactúa con un receptor específico. La acción del neurotransmisor depende de su naturaleza química y de las características del receptor presente en la placa postsináptica de la célula efectora.

Los neurotransmisores actúan sobre receptores ionotrópicos para abrir los conductos iónicos de la membrana o sobre los receptores metabotrópicos para activar la cascada de señalización de la proteína G.

Casi todos los neurotransmisores conocidos actúan sobre múltiples receptores, que son proteínas integrales de la membrana. Estos receptores pueden dividirse en dos clases principales: los receptores ionotrópicos y los receptores metabotrópicos. Los **receptores ionotrópicos** contienen conductos iónicos integrales transmembrana, también conocidos como *conductos activados por ligandos o neurotransmisores*. La unión del neurotransmisor a los receptores ionotrópicos desencadena un cambio de conformación de las proteínas receptoras que conduce a la apertura del conducto y al desplazamiento posterior de iones selectivos hacia dentro o hacia fuera de la célula. Esto genera un potencial de acción en la célula efectora. En general, la señalización que utiliza conductos ionotrópicos es muy rápida y ocurre en las principales vías neuronales del encéfalo y en las vías somáticas motoras en el SNP. Los **conductos metabotrópicos** son responsables no sólo de la unión a un neurotransmisor específico sino también de la interacción con la proteína G en su dominio intracelular. La **proteína G** es una proteína importante que está involucrada en la señalización intracelular. Transmite señales desde el exterior de la célula hacia el interior mediante la alteración de las actividades de las enzimas que participan en la síntesis de un segundo mensajero. La activación de receptores metabotrópicos, en gran parte, interviene en la modulación de la actividad neuronal.

Los neurotransmisores más comunes se describen a continuación. En la tabla 12-1 se resume los neurotransmisores seleccionados y sus características, tanto del SNP como del SNC.

- **Acetilcolina (ACh).** La ACh es un neurotransmisor entre los axones y el músculo estriado a la altura de la unión neuromuscular (v. pág. 355) y actúa como un neurotransmisor en el SNA. La ACh es secretada por las neuronas simpáticas y parasimpáticas presinápticas y sus efectores. Las neuronas parasimpáticas postsinápticas, al igual que un tipo específico de neurona simpática postsináptica que inerva las glándulas sudoríparas, también secretan ACh. Las neuronas que utilizan ACh como su neurotransmisor se denominan **neuronas colinérgicas**. Los receptores para la ACh en la membrana postsináptica son conocidos como **receptores colinérgicos** y se dividen en dos clases. Los receptores metabotrópicos interactúan con la muscarina, una sustancia aislada de hongos venenosos **(receptores muscarínicos de ACh)**, y los receptores ionotrópicos interactúan con la nicotina aislada de las plantas de tabaco **(receptores nicotínicos de ACh)**. El receptor muscarínico de ACh en el corazón es un ejemplo de receptor acoplado a proteína G que está ligado a los conductos de K^+. La liberación de ACh debido a la estimulación parasimpática del corazón abre los conductos de K^+, lo cual produce la hiperpolarización de las fibras musculares cardíacas. Esta hiperpolarización aminora la contracción rítmica del corazón. En cambio, el receptor nicotínico de ACh en el sistema osteomuscular, es un conducto de Na+ ionotrópico activado por ligando. La apertura de este conducto produce una rápida despolarización de las fibras musculoesqueléticas y el inicio de la contracción. Diversos fármacos afectan la liberación de ACh hacia la hendidura sináptica, así como la unión a sus receptores. Por ejemplo, el **curare**, un veneno aplicado a las puntas de las flechas por aborígenes sudamericanos, se fija a los receptores nicotínicos de ACh y bloquea sus conductos de Na^+ integrales, lo que causa parálisis muscular. La **atropina**, un alcaloide vegetal extraído de la belladona (*Atropa belladonna*), bloquea la acción de los receptores muscarínicos de ACh.
- **Catecolaminas** como la **noradrenalina (NE)**, la **adrenalina (EPI, epinefrina)** y la **dopamina (DA)**. Estos neurotransmisores son sintetizados en una serie de reacciones

enzimáticas a partir del aminoácido tirosina. Las neuronas que utilizan catecolaminas como su neurotransmisor se denominan **neuronas catecolaminérgicas**. Las catecolaminas son secretadas por células en el SNC que participan en la regulación del movimiento, el humor y la atención. Las neuronas que utilizan adrenalina (epinefrina) como su neurotransmisor se llaman **neuronas adrenérgicas**. Éstas contienen una enzima que convierte la NE en adrenalina (EPI), que sirve como un transmisor entre los axones simpáticos postsinápticos y los efectores en el SNA. La EPI también es liberada en la circulación sanguínea por las células endocrinas (células cromafines) de la médula suprarrenal durante la **respuesta de "lucha o huida"**.

- **Serotonina** o **5-hidroxitriptamina (5-HT)**. La serotonina se forma por la hidroxilación y la descarboxilación del triptófano. Funciona como un neurotransmisor en las neuronas del SNC y en el sistema nervioso entérico. Las neuronas que utilizan serotonina como su neurotransmisor reciben el nombre de **serotoninérgicas**. Después de la liberación de serotonina, una parte es reciclada por recaptación de neuronas serotoninérgicas presinápticas. Estudios recientes indican que la serotonina es una molécula importante en el establecimiento del **desarrollo asimétrico derecho–izquierdo** en embriones.
- **Aminoácidos** como el γ-aminobutirato (GABA), glutamato (GLU), aspartato (ASP) y glicina (GLY) que también actúan como neurotransmisores, principalmente en el CNS. El **óxido nítrico (NO)**, un gas simple con propiedades de radicales libres, también se han identificado como un neurotransmisor. En bajas concentraciones, el NO transporta impulsos nerviosos de una neurona a otra. A diferencia de otros neurotransmisores, los cuales se sintetizan en el soma neuronal y se almacenan en las vesículas sinápticas, el NO se sintetiza dentro de la sinapsis y se utiliza de inmediato. Se postula que el neurotransmisor excitador GLU induce una reacción en cadena en la cual se activa la **NO sintasa** para producir NO, que a su vez se difunde desde el botón presináptico a través de la hendidura sináptica y la membrana postsináptica hacia la célula contigua. Las acciones biológicas del NO se deben a la activación de la guanilato ciclasa, la cual produce monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) en las células diana. El cGMP a su vez actúa sobre la síntesis de proteína G y en última instancia produce la generación o la modulación de potenciales de acción neuronales.
- **Péptidos pequeños** que también se han demostrado que actúan como transmisores sinápticos. Entre ellos se encuentra la **sustancia P** (llamada así porque se descubrió originalmente en polvo de extractos acetónicos del encéfalo y del intestino), las **hormonas liberadoras hipotalámicas**, los **péptidos opioides endógenos** (p. ej., **β-endorfinas**, **encefalinas**, **dinorfinas**), el **péptido intestinal vasoactivo (VIP)**, la **colecistocinina (CCK)**, y la **neurotensina**. Muchas de estas mismas sustancias son sintetizadas y liberadas por **células enteroendocrinas** del tubo digestivo. Pueden actuar de inmediato sobre las células vecinas (secreción paracrina) o ser transportadas por la sangre como hormonas para actuar sobre células dianas distantes (secreción endocrina). También son sintetizadas y liberadas por órganos endocrinos y por las neuronas neurosecretoras del hipotálamo.

Los neurotransmisores liberados en la hendidura sináptica pueden ser degradados o recapturados.

La degradación o la recaptación de neurotransmisores es necesaria para limitar la duración de la estimulación o la inhibición de la membrana postsináptica. El proceso más común para la eliminación del neurotransmisor después de su liberación hacia la hendidura sináptica se denomina **recaptación de alta afinidad**. Cerca del 80 % de los neurotransmisores liberados se eliminan por este mecanismo, en el cual se unen a **proteínas específicas transportadoras de neurotransmisores** localizadas en la membrana presináptica. Los neurotransmisores que fueron transportados al citoplasma del botón presináptico se destruyen enzimáticamente o se recargan en las vesículas sinápticas vacías. Por ejemplo, la acción de las **catecolaminas** en los receptores postsinápticos finaliza por la recaptación de neurotransmisores en el botón presináptico mediante el uso de **transportadores dependientes de Na^+**. La eficacia de esta captación puede ser regulada por varios agentes farmacológicos, como las anfetaminas y la cocaína, que bloquean la recaptación de catecolamina y prolongan las acciones de los neurotransmisores sobre las neuronas postsinápticas. Una vez dentro del botón presináptico, las catecolaminas son recargadas en vesículas sinápticas para su uso futuro. El exceso de catecolaminas es inactivado por la enzima **catecol O-metiltransferasa (COMT)** o destruido por otra enzima encontrada en la membrana mitocondrial externa, la **monoamino oxidasa (MAO)**. Los fármacos que inhiben la acción de la MAO suelen utilizarse en el tratamiento de la **depresión clínica**; también se han desarrollado inhibidores selectivos de la COMT. Las enzimas asociadas con la membrana postsináptica degradan el 20 % restante de los neurotransmisores. Por ejemplo, la **acetilcolinesterasa (AChE)**, que es secretada por la célula muscular hacia la hendidura sináptica, degrada con rapidez la ACh en ácido acético y colina. La colina, entonces, es captada por el botón colinérgico presináptico y reutilizada para la síntesis de ACh. La **acción de la AChE** en la **unión neuromuscular** puede ser inhibida por varios compuestos farmacológicos, agentes nerviosos y pesticidas, cuyo resultado es una contracción muscular prolongada. En la clínica, los inhibidores de AChE se han utilizado en el tratamiento de la **miastenia grave** (v. cuadro 11-4 en el cap. 11), un trastorno neuromuscular degenerativo; glaucoma y, más recientemente, la enfermedad de Alzheimer.

Sistemas de transporte axonal

Las sustancias necesarias en el axón y las dendritas se sintetizan en el soma neuronal y deben ser transportadas hacia esos sitios.

La mayor parte de las neuronas posee evaginaciones axonales y dendríticas elaboradas. Debido a que la actividad sintética de la neurona está concentrada en el soma neuronal, para transportar material neosintetizado hacia las evaginaciones se necesita el **transporte axonal**. Este transporte es un mecanismo bidireccional. Sirve como una forma de comunicación intracelular porque transporta moléculas e información a lo largo de los microtúbulos y de los filamentos intermedios

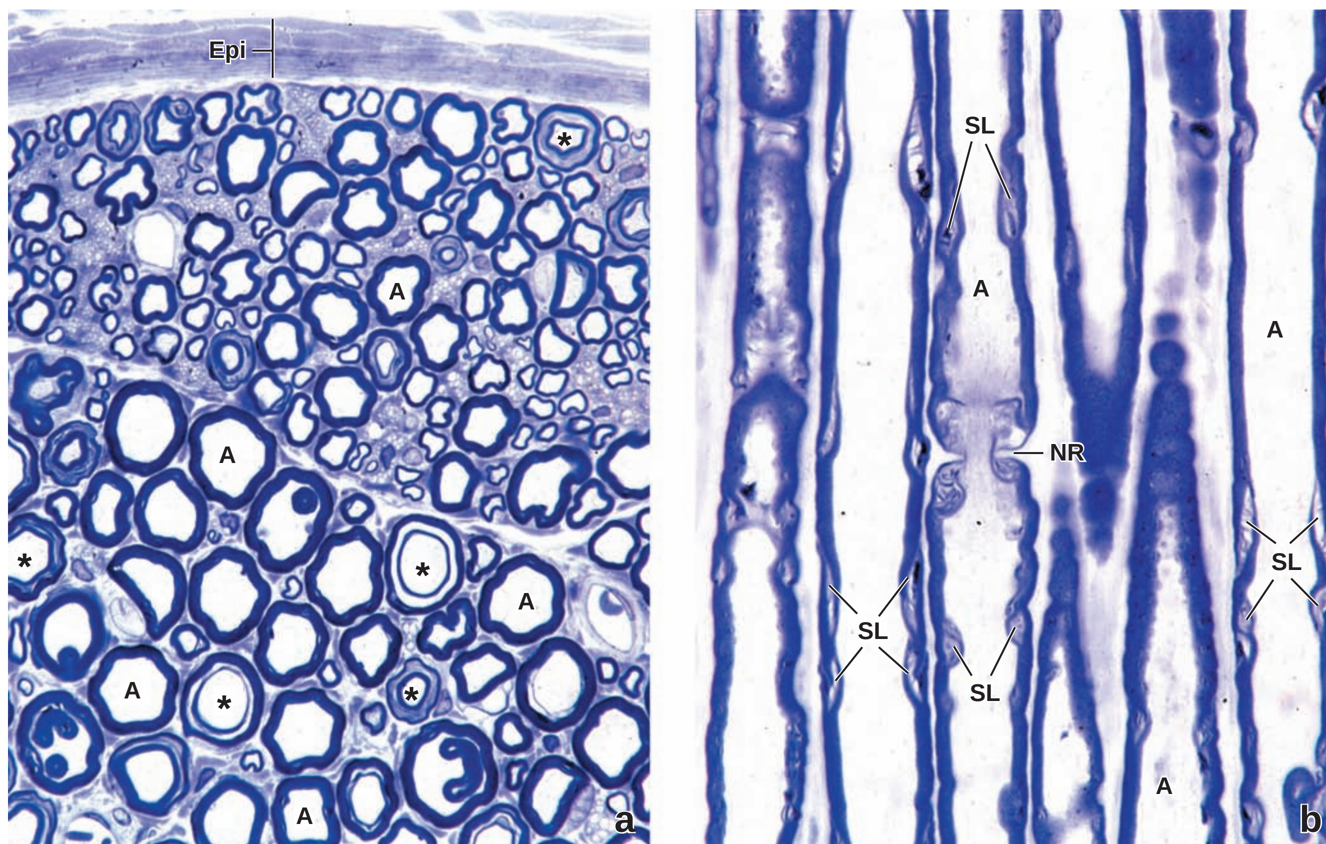


FIGURA 12-9 ▲ Fotomicrografías de un nervio periférico en cortes transversal y longitudinal. a. Fotomicrografía de un corte transversal de un nervio periférico teñido de azul de toluidina, fijado con osmio. Los axones (A) aparecen claros. La mielina está representada por un *anillo oscuro* rodeando a los axones. Nótese la variación en el diámetro de los axones individuales. En algunos nervios, la mielina parece consistir en dos anillos separados *(asteriscos)*. Esto es causado por el corte que pasa a través de la incisura de Schmidt-Lanterman. *Epi,* epineuro. 640 X. **b.** Fotomicrografía de axones nerviosos mielínicos (A) cortados en forma longitudinal, del mismo preparado. *Cerca del centro* de la fotomicrografía se ve un nódulo de Ranvier *(NR)*. En el mismo axón, se ve una incisura deSchmidt-Lanterman *(SL)* a cada lado del nódulo. Además, se pueden ver varias incisuras de Schmidt-Lanterman en los axones adyacentes. El citoplasma perinodal de la célula de Schwann en el nódulo de Ranvier y el citoplasma de la célula de Schwann en la incisura de Schmidt-Lanterman aparecen prácticamente sin tinción. 640 X.

desde la terminal axonal hacia el soma neuronal y desde allí hacia la terminal axonal. El transporte axonal se describe de la siguiente manera:

- **Transporte anterógrado**, que lleva material desde el soma neuronal hacia la periferia. La **cinesina**, una proteína motora asociada con microtúbulos que utiliza ATP, participa en este mecanismo (v. pág. 66).
- **Transporte retrógrado**, que lleva material desde la terminal axonal y las dendritas hacia el soma neuronal. Este transporte es mediado por otra proteína motora asociada con los microtúbulos, la **dineína** (v. pág. 66).

Los sistemas de transporte también pueden distinguirse según la velocidad de desplazamiento de esas sustancias:

- Un **sistema de transporte lento**, que lleva sustancias desde el soma hacia el botón terminal a una velocidad de 0,2 mm a 4 mm por día. Es sólo un sistema de transporte anterógrado. Los elementos estructurales, como las moléculas de tubulina (precursores de los microtúbulos), las moléculas de actina y las proteínas que forman neurofilamentos son transportados desde el soma neuronal por el sistema de transporte lento. También lo son las proteínas de la matriz citoplasmática como la actina, la calmodulina y varias enzimas metabólicas.
- Un **sistema de transporte rápido**, que transporta sustancias en ambas direcciones a una velocidad 20 mm a 400 mm por día. Por consiguiente, es un sistema de transporte tanto anterógrado como retrógrado. El sistema de transporte **anterógrado rápido** lleva hacia la terminal axonal diferentes orgánulos limitados por membrana (como componentes del RER, vesículas sinápticas y mitocondrias) y materiales de bajo peso molecular (como monosacáridos, aminoácidos, nucleótidos, algunos neurotransmisores y calcio). El sistema de transporte **retrógrado rápido** envía hacia el soma neuronal muchos de los mismos materiales, así como proteínas y otras moléculas que sufrieron endocitosis en la terminal axonal. El transporte rápido en cualquier dirección necesita ATP, que es consumido por las proteínas motoras asociadas a microtúbulos, y depende de la disposición del microtúbulo que se extiende desde el soma neuronal hasta la terminación axonal. El transporte retrógrado es el mecanismo seguido por las toxinas y los virus que entran en el SNC por las terminaciones nerviosas. En la actualidad, se utiliza el transporte retrógrado de enzimas exógenas, como la peroxidasa del rábano, y de trazadores radiomarcados o inmunomarcados para rastrear las vías nerviosas y para identificar los somas neuronales relacionados con terminaciones nerviosas específicas.

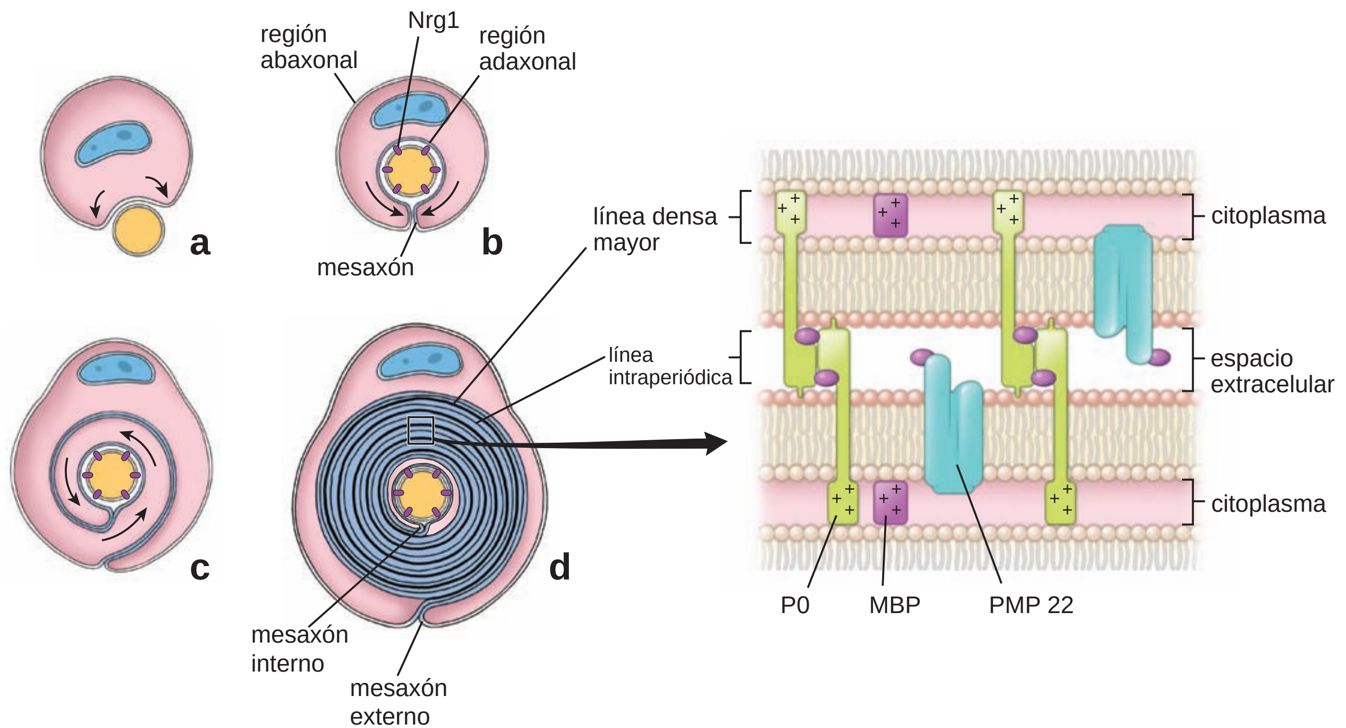


FIGURA 12-10 ▲ Diagrama que muestra etapas sucesivas en la formación de mielina por la célula de Schwann. a. El axón inicialmente se ubica en un surco de la superficie de la célula de Schwann. **b.** El axón está rodeado por una célula de Schwann. Obsérvense las dos regiones de la célula de Schwann, la región de la membrana plasmática adaxonal y la región de la membrana plasmática abaxonal. La membrana plasmática del mesaxón se vincula con estas regiones. La membrana del mesaxón inicia la mielinización porque rodea el axón incluido. **c.** Después, una extensión laminar de la membrana mesaxónica se enrolla alrededor del axón y forma múltiples capas de membrana. **d.** Durante el proceso de enrollamiento, el citoplasma se exprime de entre las dos membranas plasmáticas de la célula de Schwann, las que entonces se compactan para formar mielina. El mesaxón externo corresponde a la membrana plasmática invaginada que se extiende desde la superficie abaxonal de la célula de Schwann hacia la mielina. El mesaxón interno se extiende desde la superficie adaxonal de la célula de Schwann (la parte que está enfrentada con el axón) hacia la mielina. El *detalle* muestra las proteínas principales para la compactación de la vaina de mielina. *MBP*, proteína básica de la mielina; *Nrg1*, neurregulina; *P0*, proteína 0; *PMP 22*, proteína mielínica periférica de 22 kDa.

CUADRO 12–2 Correlación clínica: enfermedades desmielinizantes

En general, las **enfermedades desmielinizantes** se caracterizan por una lesión preferencial de la vaina de mielina. Los síntomas clínicos de estas enfermedades están relacionados con la disminución o pérdida de la capacidad de transmitir impulsos eléctricos a lo largo de las fibras nerviosas. Varias enfermedades autoinmunitarias afectan la vaina de mielina.

El **síndrome de Guillain-Barré**, conocido también como **polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda**, es una de las enfermedades graves más comunes del SNP. El examen microscópico de las fibras nerviosas obtenidas de pacientes afectados por esta enfermedad, muestra una gran acumulación de linfocitos, macrófagos y plasmocitos alrededor de las fibras nerviosas dentro de los fascículos nerviosos. Grandes segmentos de la vaina de mielina están dañados, lo cual deja los axones expuestos a la matriz extracelular. Estos hallazgos son consistentes con la respuesta inmunitaria mediada por linfocitos T dirigida contra la mielina, la que causa su destrucción y hace más lenta la conducción nerviosa o la bloquea. Los pacientes exhiben síntomas de parálisis de músculos ascendentes, falta de coordinación muscular y pérdida de sensibilidad cutánea.

La esclerosis múltiple (MS) es una enfermedad que ataca a la mielina en el SNC. La MS también se caracteriza por un daño preferencial de la mielina, la que se separa del axón y finalmente se destruye. Además, se produce la destrucción de la oligodendroglia, responsable de la síntesis y el mantenimiento de la mielina. La proteína básica de la mielina parece ser la diana autoinmunitaria principal en esta enfermedad. Los cambios químicos en los componentes lipídicos y proteicos de la mielina producen múltiples **placas** irregulares en toda la sustancia blanca del encéfalo. Los síntomas de la MS dependen del área del SNC en la cual la mielina está dañada. La MS a menudo se caracteriza por diferentes episodios de insuficiencias neurológicas como trastorno de visión unilateral, pérdida de sensibilidad cutánea, falta de coordinación muscular y movimiento, y pérdida de control vesical e intestinal.

El tratamiento de ambas enfermedades consiste en la disminución de la respuesta inmunitaria causal mediante un tratamiento inmunorregulador con interferón y mediante la administración de esteroides suprarrenales. Para las formas progresivas, más graves de la enfermedad, pueden utilizarse fármacos inmunosupresores.

El **transporte dendrítico** parece tener las mismas características y las funciones que cumple en las dendritas serían las mismas que las del transporte axonal en el axón.



CÉLULAS DE SOSTÉN DEL SISTEMA NERVIOSO: LA GLÍA

En el SNP, las células de sostén se denominan **glía periférica**; en el SNC, reciben el nombre de **glía central**.

Glía periférica

La glía periférica comprende las **células de Schwann**, las **células satélite** y una gran variedad de otras células asociadas con órganos o tejidos específicos. Los ejemplos de estos últimos son la **glía terminal (teloglia)** asociada con la placa terminal motora, la **glía entérica** asociada con los ganglios ubicados en la pared del tubo digestivo y las **células de Müller** en la retina.

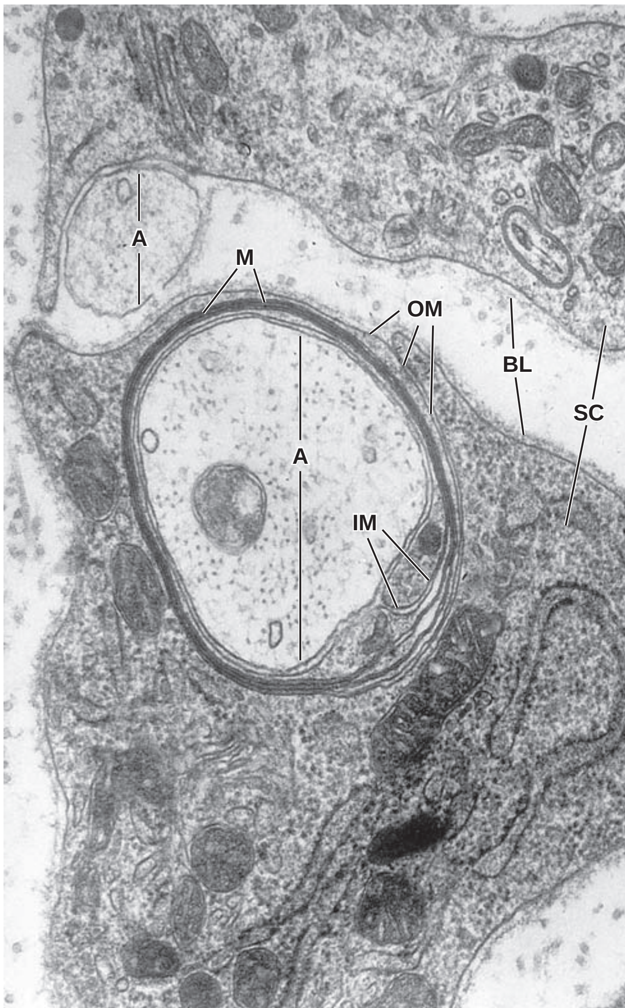


FIGURA 12-11 ▲ Fotomicrografía electrónica de un axón en el proceso de mielinización. En esta etapa del desarrollo, la mielina *(M)* consiste en cerca de seis capas de membrana. El mesaxón interno *(IM)* y el mesaxón externo *(OM)* de la célula de Schwann *(SC)* son partes de la membrana del mesaxón. Hay otro axón *(A, arriba a la izquierda)* que no ha sido incluido dentro del mesaxón de la célula de Schwann. Otras estructuras destacables son la lámina basal *(externa) (BL)* de la célula de Schwann y la cantidad considerable de citoplasma de célula de Schwann asociado con el proceso de mielinización. 50 000 X. (Gentileza del Dr. Stephen G. Waxman).

Células de Schwann y vaina de mielina

En el SNP, las células de Schwann producen la vaina de mielina.

La función principal de las células de Schwann es ser el sostén de las fibras celulares nerviosas mielínicas y amielínicas. Las **células de Schwann** se desarrollan a partir de las células de la cresta neural y se diferencian mediante la expresión del **factor de transcripción Sox-10**. En el SNP, las células de Schwann producen una capa con lípidos abundantes, denominada **vaina de mielina**, que rodea los axones (fig. 12-9). La vaina de mielina aísla el axón del compartimento extracelular circundante del endoneuro. Su presencia asegura la conducción rápida de los impulsos nerviosos. El cono axónico y las arborizaciones terminales donde el axón establece sinapsis con sus células diana, no están cubiertos por mielina. Las fibras amielínicas también están envueltas y nutridas por el citoplasma de la célula de Schwann. Además, las células de Schwann colaboran en la limpieza de los detritos del SNP y guían la reproliferación de axones del SNP.

La mielinización comienza cuando una célula de Schwann rodea el axón y su membrana celular se polariza.

Durante la formación de la vaina de mielina (también llamada **mielinización**), el axón inicialmente se ubica en un surco en la superficie de la célula de Schwann (fig. 12-10a). Después, un segmento axonal de 0,08 mm a 0,1 mm queda envuelto dentro de cada célula de Schwann ubicada a lo largo de este axón. La superficie de la célula de Schwann se polariza en dos dominios de membrana con funciones distintas. Un dominio corresponde a la parte de la membrana de la célula de Schwann que está expuesta al medio externo o al endoneuro, **la membrana plasmática abaxonal**. El otro dominio consiste en la **membrana plasmática adaxonal** o **periaxonal,** que está en contacto directo con el axón. Cuando el axón queda completamente envuelto por la membrana de la célula de Schwann, se crea un tercer dominio, el **mesaxón** (fig. 12-10b). Este tercer dominio es una membrana doble que conecta las membranas abaxonal y adaxonal y envuelve el espacio extracelular angosto.

La vaina de mielina se forma a partir de capas compactadas del mesaxón de células de Schwann, enrolladas en forma concéntrica alrededor del axón.

La formación de la **vaina de mielina** se inicia cuando el mesaxón de la célula de Schwann rodea el axón. Una extensión laminar del mesaxón se enrolla, entonces, alrededor del axón con un movimiento en espiral. Las primeras pocas capas o láminas de la espiral no están dispuestas en forma compacta; es decir, parte del citoplasma queda en las primeras pocas capas concéntricas (fig. 12-10c). El MET revela la presencia de una brecha de 12 nm a 14 nm entre las hojuelas externas (extracelulares) y el citoplasma de la célula de Schwann que separa las hojuelas internas (citoplasmáticas). A medida que el enrollamiento progresa, el citoplasma es extraído de entre la membrana de las capas concéntricas de la célula de Schwann. Externo y contiguo a la vaina de mielina en formación hay un **collarete externo de citoplasma perinuclear** que recibe el nombre de **vaina de Schwann**. Esta parte de la célula está envuelta por una membrana plasmática abaxonal y contiene el núcleo y la mayoría de los orgánulos de la célula de Schwann.

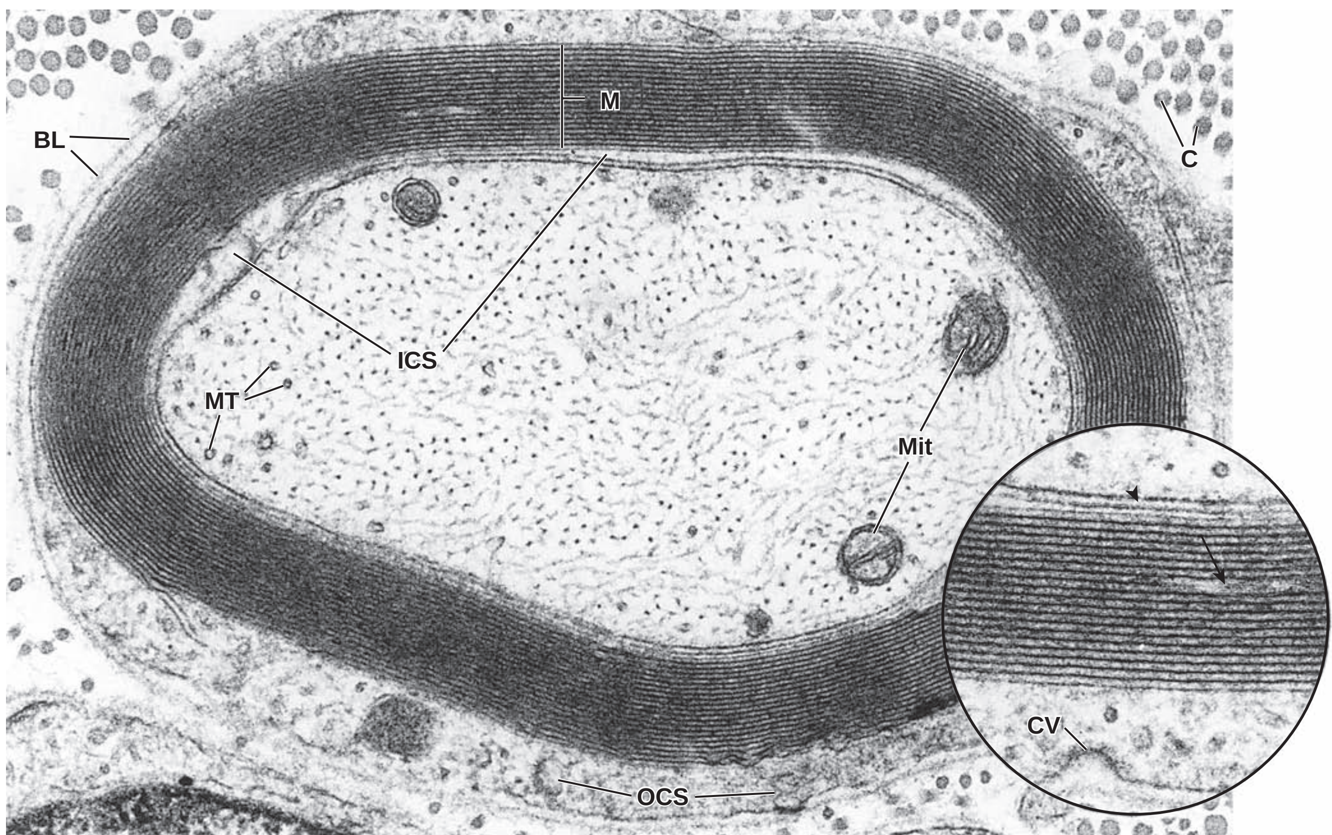


FIGURA 12-12 ▲ Fotomicrografía electrónica de un axón mielínico maduro. La vaina de mielina *(M)* que se muestra aquí consiste en 19 capas apareadas de la membrana de la célula de Schwann. El apareamiento de las membranas en cada capa es causado por la extrusión del citoplasma de la célula de Schwann. El axón muestra abundancia de neurofilamentos, la mayoría de los cuales han sido seccionados en forma transversal, brindando al axón un aspecto punteado. En el axón también son evidentes los microtúbulos *(MT)* y varias mitocondrias *(Mit)*. En la célula de Schwann el collarete externo del citoplasma *(OCS)* es relativamente abundante comparado con el collarete interno *(ICS)*. Las fibrillas de colágeno *(C)* constituyen el componente fibrilar del endoneuro. BL, lámina basal *(externa)*. 70 000 X. **Recuadro.** Más aumento de la mielina. *La flecha* apunta al citoplasma dentro de la mielina que contribuiría al aspecto de la incisura de Schmidt-Lanterman como se observa en el microscopio óptico. Aquí aparece como una región aislada debido a la delgadez del corte. El espacio intercelular entre el axón y la célula de Schwann está indicado por la *punta de flecha*. En el collarete citoplasmático externo de la célula de Schwann, aparece una vesícula con cubierta *(CV)* en una primera etapa de su formación. 130 000 X. (Gentileza del Dr. George D. Pappas.)

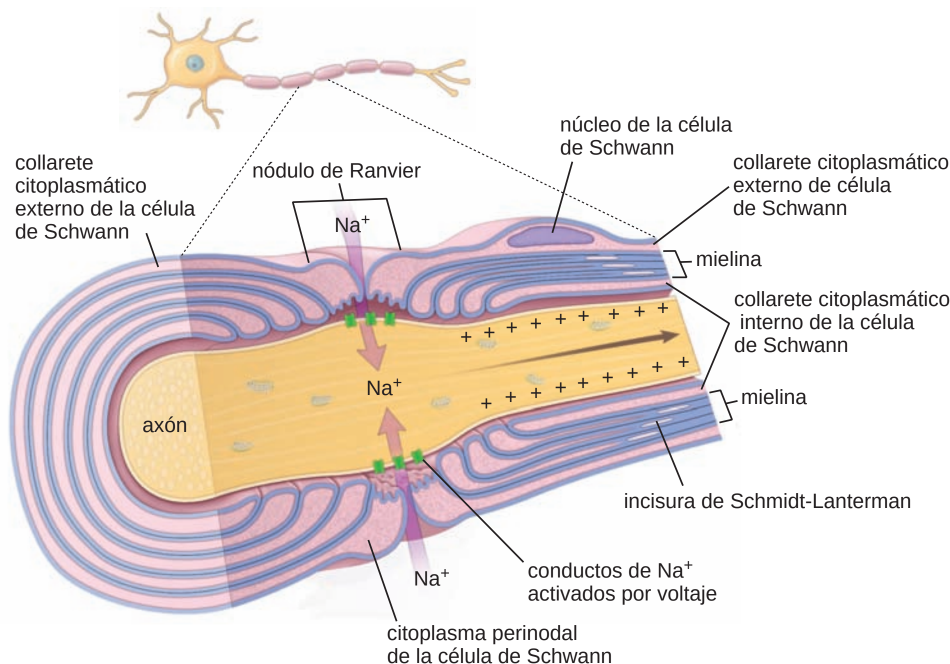


FIGURA 12-13 ▲ Diagrama de un nódulo de Ranvier y las células de Schwann asociadas. Este diagrama muestra un corte longitudinal del axón y sus relaciones con la mielina, el citoplasma de la célula de Schwann y el nódulo de Ranvier. El citoplasma de la célula de Schwann está presente en cuatro ubicaciones: el collarete interno y externo de la célula de Schwann, los nódulos de Ranvier y las incisuras de Schmidt-Lanterman. Se debe notar que el citoplasma en toda la célula de Schwann es continuo (v. fig. 12-14) y que no se trata una serie de islotes citoplasmáticos como aparecen en el corte longitudinal de la vaina de mielina. El nódulo de Ranvier es el sitio donde se encuentran dos células de Schwann contiguas. Las membranas plasmáticas adyacentes de las células de Schwann no están adheridas con firmeza a la altura del nódulo, y el líquido extracelular tiene libre acceso a la membrana plasmática neuronal. Además, el nódulo de Ranvier es el sitio de despolarización de la membrana plasmática neuronal durante la transmisión del impulso nervioso y contiene grupos muy densos de conductos de Na^+ activados por voltaje.

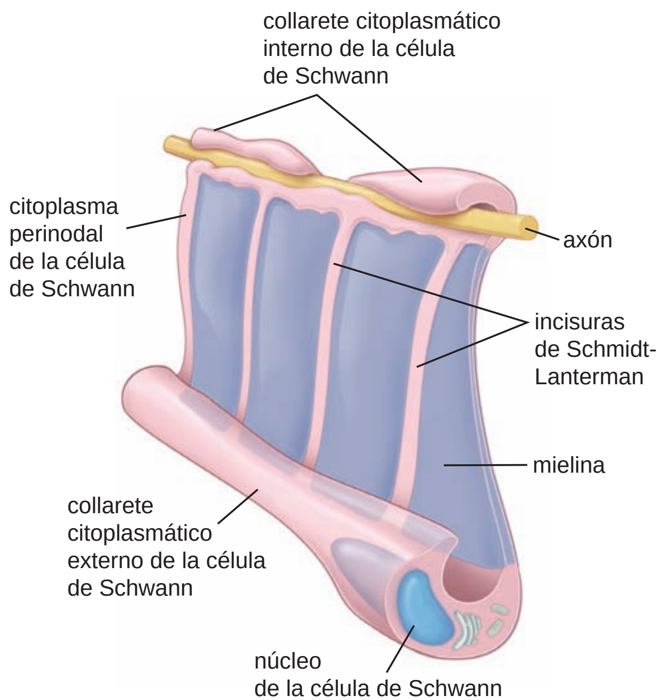


FIGURA 12-14 ▲ Diagrama conceptual tridimensional de la relación entre la mielina y el citoplasma de la célula de Schwann. Este diagrama muestra la imagen hipotética de una célula de Schwann desenrollada. Se debe observar que el collarete citoplasmático interno de la célula de Schwann es continuo con el collarete citoplasmático externo a través de las incisuras de Schmidt-Lanterman.

Alrededor de la célula de Schwann se encuentra la lámina basal o externa. La aposición del mesaxón de la última capa sobre sí mismo, a medida que cierra el anillo de la espiral produce el **mesaxón externo**, el espacio intercelular estrecho contiguo a la lámina externa. Internamente respecto a las capas concéntricas de la vaina de mielina en formación, hay un **collarete interno del citoplasma de la célula de Schwann** rodeado por la membrana plasmática adaxonal. El espacio intercelular estrecho entre las membranas del mesaxón se comunican con la membrana plasmática adaxonal para producir el **mesaxón interno** (fig. 12-10d).

Una vez que el mesaxón se espiraliza sobre sí mismo, las brechas de 12 nm a 14 nm desaparecen y las membranas forman la **vaina de mielina** compacta. La compactación de la vaina coincide con la expresión de **proteínas transmembrana específicas de mielina**, como la **proteína 0 (P0)**, la **proteína periférica de la mielina de 22 kDa (PMP22)** y la **proteína básica de la mielina (MBP)**. Las hojuelas internas (citoplasmáticas) de la membrana plasmática se acercan mucho como consecuencia de los dominios citoplasmáticos con carga positiva de la P0 y la MBP. Con el MET, estas hojuelas internas bien alineadas son electrodensas y aparecen en la forma de las llamadas **líneas densas mayores** de la mielina (fig. 12-10d). Las laminillas concéntricas densas se alternan con las **líneas intraperiódicas** un poco menos densas, que están formadas por hojuelas externas de membrana, muy juntas pero no fusionadas. El espacio de 2,5 nm corresponde al espacio extracelular restante que contiene dominios extracelulares de la proteína P0 (fig. 12-10d). La P0 es una molécula de adhesión celular de 30 kDa que se expresa dentro de la membrana plasmática mesoaxonal durante la mielinización.

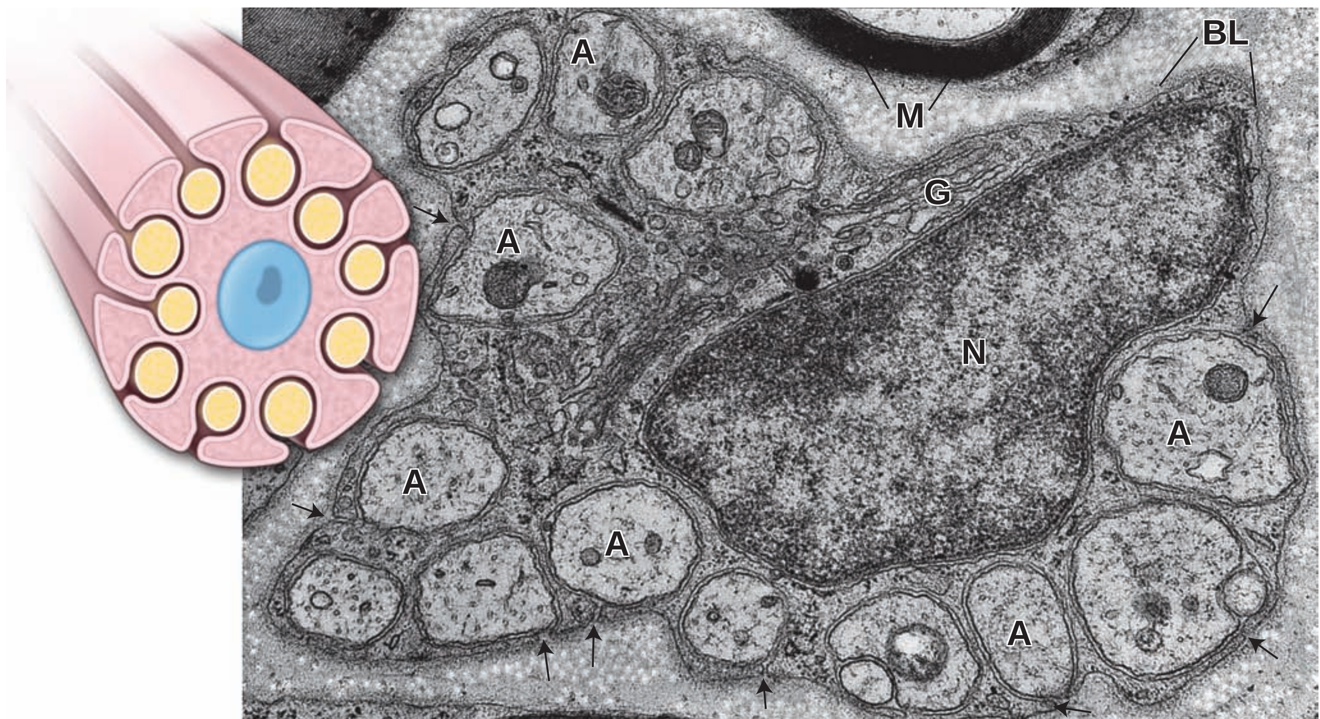


FIGURA 12-15 ▲ Fotomicrografía electrónica de fibras nerviosas amielínicas. Las fibras o los axones individuales *(A)* están inmersos en el citoplasma de la célula de Schwann. *Las flechas* indican el sitio de los mesaxones. En efecto, cada axón está rodeado por el citoplasma de la célula de Schwann, excepto por el espacio intercelular del mesaxón. Otras estructuras visibles en la célula de Schwann son su núcleo *(N)*, el aparato de Golgi *(G)* y la lámina basal *(externa) (BL)* circundante. En la parte superior de la fotomicrografía, también se ve la mielina *(M)* de dos nervios mielinizados. 27 000 X. **Recuadro.** Diagrama esquemático que muestra la relación de los axones envueltos por la célula de Schwann.

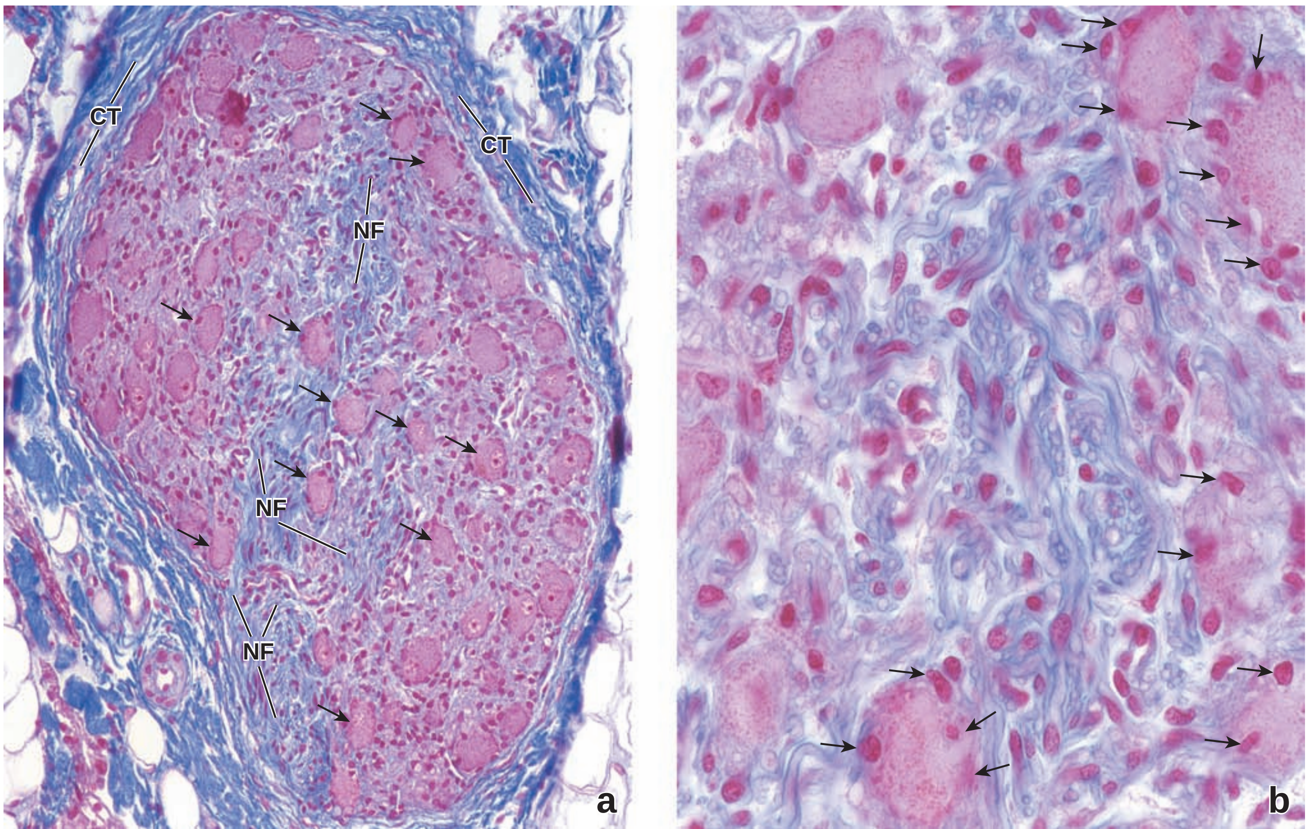
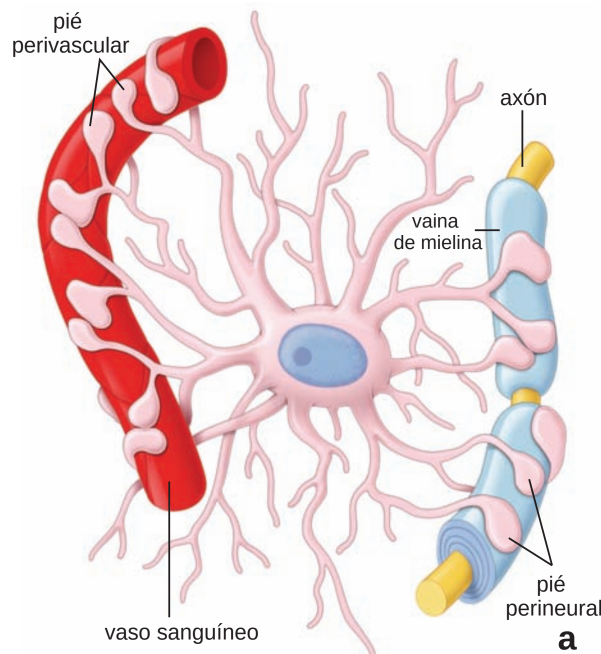


FIGURA 12-16 ▲ Fotomicrografía de un ganglio nervioso. a. Fotomicrografía que muestra un ganglio teñido con el método de Mallory-Azan. Deben notarse los somas neuronales grandes *(flechas)* y las fibras nerviosas *(NF)* ganglionares. Las células satélite están representadas por núcleos muy pequeños en la periferia de los somas neuronales. El ganglio está rodeado por una cápsula de tejido conjuntivo *(CT)* denso irregular, que es comparable al epineuro del nervio y se continúa con él. 200 X. **b.** Más aumento del ganglio en el que se ven axones individuales y unos pocos somas neuronales con células satélite *(flechas)*. Los núcleos en la región de los axones son, en su mayoría, núcleos de las células de Schwann. 640 X.



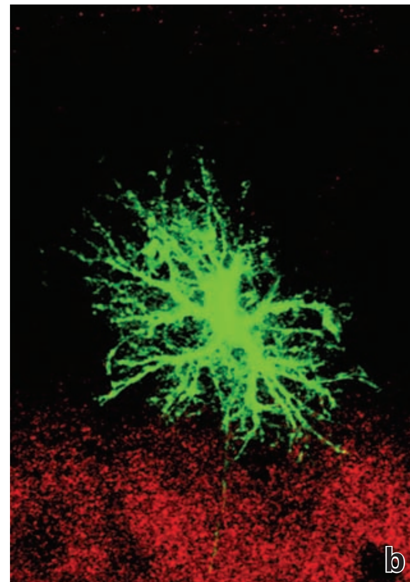
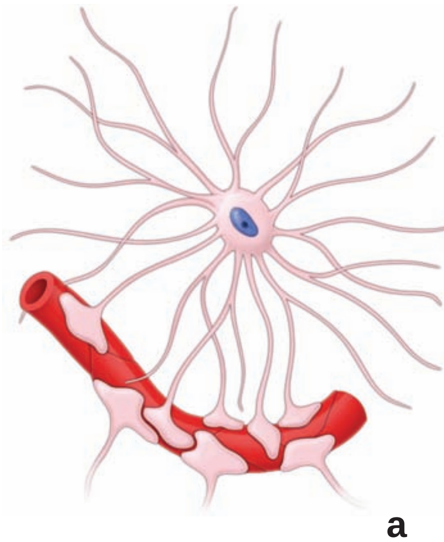


FIGURA 12-17 ▲ Astrocito protoplasmático en la sustancia gris del encéfalo. a. Este dibujo esquemático muestra los pies terminales del astrocito protoplasmático que se contactan con un vaso sanguíneo (pies perivasculares) y con la prolongación axonal de una neurona (pies perineurales). Las evaginaciones del pié que terminan en un vaso sanguíneo contribuyen a la formación de la barrera hematoencefálica. Las regiones desnudas del vaso, como se muestran en el dibujo, estarían cubiertas por las evaginaciones de los astrocitos vecinos y, de esa manera, formar la barrera completa. **b.** Esta imagen confocal de barrido laser de un astrocito protoplasmático en la sustancia gris de un giro dentado, se visualizó mediante un método de marcaje intracelular. En los cortes histológicos con fijación leve, los astrocitos seleccionados son atravesados e inyectados iontoforéticamente con colorante fluorescente (Alexa Fluor 568) mediante pulsos de corriente negativa. Cabe notar la densidad y la distribución espacial de las evaginaciones celulares. 480 X. (Reproducido con autorización de Bushong EA, Martone ME, Ellisman MH. *Examination of the relationship between astrocyte morphology and laminar boundaries in the molecular layer of adult dentate gyrus.* J Comp Neurol 2003;462:241–251.)



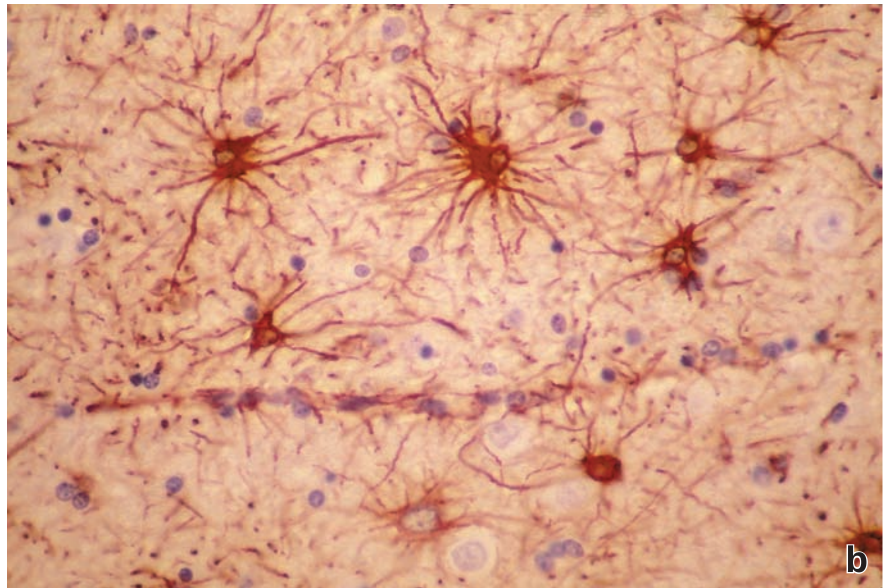


FIGURA 12-18 ▲ Astrocitos fibrosos en la sustancia blanca del encéfalo. a. Representación esquemática de un astrocito fibroso en la sustancia blanca del encéfalo. **b.** Fotomicrografía de la sustancia blanca del encéfalo, que muestra abundantes evaginaciones citoplasmáticas irradiantes que le dan nombre a los astrocitos. Éstas se visualizan mejor, como se muestra aquí, con métodos de inmunotinción que utilizan anticuerpos contra GFAP. 220 X. (Reproducido con autorización de Fuller GN, Burger PC. *Central nervous system*. In: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.)

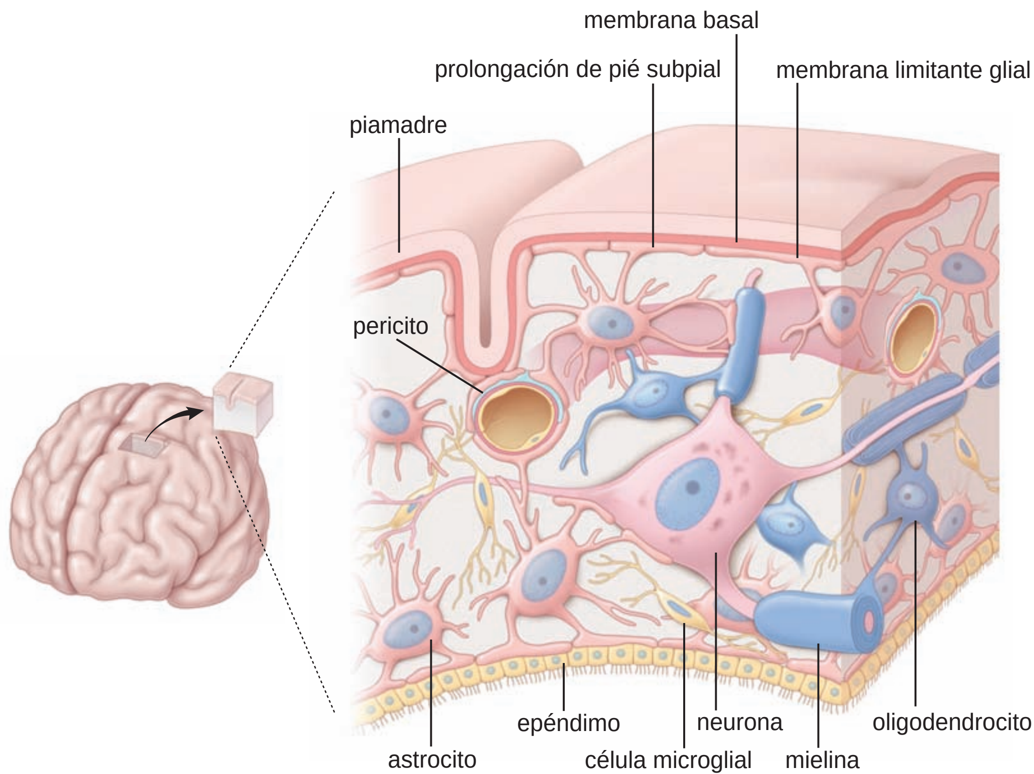


FIGURA 12-19 ▲ Distribución de las células gliales en el encéfalo. Este diagrama muestra los cuatro tipos de células gliales, astrocitos, oligodendrocitos, microglía y ependimocitos, que interactúan con varias estructuras y células que se encuentran en el tejido encefálico. Nótese que los astrocitos y sus evaginaciones interactúan con los vasos sanguíneos al igual que con los axones y las dendritas. Los astrocitos también envían sus evaginaciones hacia la superficie encefálica, donde entran en contacto con la membrana basal de la piamadre para formar la membrana limitante glial. Además, las evaginaciones de los astrocitos se extienden hacia los espacios llenos de líquido del SNC, donde entran en contacto con las células ependimarias de revestimiento. Los oligodendrocitos participan en la mielinización de las fibras nerviosas del SNC. La microglia exhibe funciones fagocíticas.

Esta glucoproteína transmembrana media adhesiones fuertes entre las dos capas de membrana opuestas y es un componente estructural clave de la mielina nerviosa periférica. Los estudios estructurales y genéticos indican que las mutaciones en los genes humanos que codifican la P0 producen una mielina inestable y pueden contribuir al desarrollo de **trastornos desmielinizantes** (v. cuadro 12-2).

El espesor de la vaina de mielina producida en la mielinización está determinado por el diámetro del axón y no por la célula de Schwann.

La mielinización es un ejemplo de comunicación intercelular en la cual el axón interactúa con la célula de Schwann. Estudios experimentales muestran que la cantidad de capas de mielina está determinada por el axón y no por la célula de Schwann. El espesor de la vaina de mielina es regulado por un factor de crecimiento denominado **neurregulina (Ngr1)** que actúa sobre las células de Schwann. La Ngr1 es una proteína transmembrana que se expresa en el axolema (membrana celular) del axón.

El nódulo de Ranvier es la unión entre dos células de Schwann adyacentes.

La vaina de mielina está segmentada porque la forman numerosas células de Schwann dispuestas en forma secuencial a lo largo del axón. La unión donde se encuentran dos células de Schwann adyacentes carece de mielina. Este sitio recibe el nombre de **nódulo de Ranvier.** Por lo tanto, la mielina que se encuentra entre dos nódulos de Ranvier secuenciales se denomina **segmento internodal** (lámina 28, pág. 429). El nódulo de Ranvier constituye una región donde el impulso eléctrico se regenera para la propagación a alta velocidad del axón. La mayor densidad de los conductos de Na^+ activados por voltaje en el sistema nervioso ocurre en el nódulo de Ranvier. Su expresión está regulada por interacciones con el citoplasma perinodal de las células de Schwann.

La mielina está compuesta por aproximadamente 80 % de lípidos debido a que, conforme se enrolla la membrana de la célula de Schwann alrededor del axón, el citoplasma de la célula de Schwann, como ya se comentó, se extrae de entre las capas opuestas de la membrana plasmática. No obstante, en las fotomicrografías electrónicas es normal que se vean pequeñas cantidades de citoplasma en varios sitios (figs. 12-11 y 12-12): el collarete interno del citoplasma de la célula de Schwann, entre el axón y la mielina; las **incisuras de Schmidt-Lanterman**, pequeños islotes dentro de laminillas de mielina sucesivas; el **citoplasma perinodal**, en el nódulo de Ranvier y el collarete externo del citoplasma perinuclear, alrededor de la mielina (fig. 12-13). Estas regiones del citoplasma corresponden a lo que los microscopistas ópticos identificaban como vaina de Schwann. Si se desenrollara imaginariamente la prolongación de la célula de Schwann, como se muestra en la figura 12-14, podría apreciarse su extensión total y se comprobaría que el collarete citoplasmático interno está en continuidad con el soma celular a través de las incisuras de Schmidt-Lanterman y del citoplasma perinodal. El citoplasma de las incisuras contiene lisosomas y, a veces, mitocondrias y microtúbulos, así como inclusiones citoplasmáticas o cuerpos densos. La cantidad de incisuras de Schmidt-Lanterman se correlaciona con el diámetro del axón; los axones más gruesos tienen más incisuras.

Los axones amielínicos en el sistema nervioso periférico están envueltos por las células de Schwann y sus láminas externas.

Los nervios en el SNP que se describen como **amielínicos**, aun así, están envueltos por el citoplasma de las células de Schwann, como se muestra en la figura 12-15. Las células de Schwann son alargadas y se ubican en paralelo al eje longitudinal de los axones, y los axones se localizan en surcos en la superficie de la célula. Los bordes del surco pueden estar separados y exponer una porción del axolema del axón a la lámina externa contigua de la célula de Schwann o los bordes pueden estar en contacto y formar el mesaxón.

En una sola invaginación de la superficie de la célula de Schwann pueden quedar incluidos un solo axón o un grupo de axones. Las células de Schwann grandes en el SNP pueden tener 20 o más surcos, cada uno de los cuales contiene uno o más axones. En el SNA, es común que los haces de axones amielínicos ocupen un solo surco.

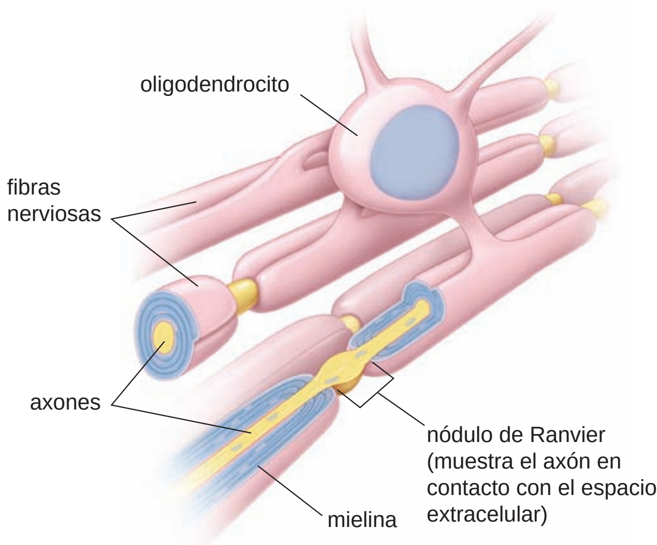
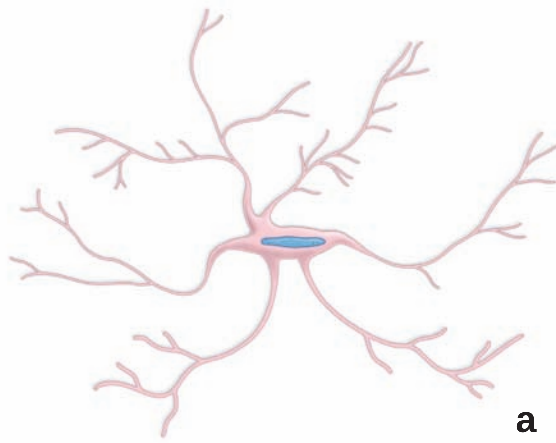


FIGURA 12-20 ▲ Vista tridimensional de un oligodendrocito en su relación con varios axones. Las evaginaciones citoplasmáticas del soma de un oligodendrocito forman vainas citoplasmáticas aplanadas que se enrollan alrededor de los axones. La relación del citoplasma y la mielina es esencialmente la misma que la de las células de Schwann.

Células satélite

Los somas neuronales de los ganglios están rodeados por una capa de pequeñas células cúbicas denominadas **células satélite**. Si bien forman una cubierta completa alrededor del soma, en los preparados con H&E de rutina es normal que sólo sus núcleos sean visibles (fig. 12-16 a y b). En los ganglios paravertebrales y periféricos, las evaginaciones de las células neuronales deben penetrar entre las células satélite para establecer una sinapsis (no hay sinapsis en los ganglios sensitivos). Estas células contribuyen a establecer y mantener un microentorno controlado alrededor del soma neuronal en el



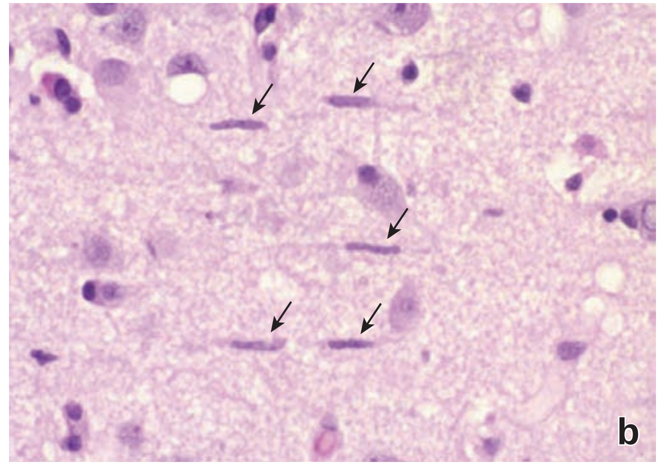


FIGURA 12-21 ▲ Célula de la microglia en la sustancia gris del encéfalo. a. El diagrama muestra la forma y características de una célula de la microglia. Nótese el núcleo elongado y las relativamente pocas evaginaciones que emanan del cuerpo. **b.** Fotomicrografía de microglía *(flechas)* con sus núcleos elongados característicos. La muestra se obtuvo de una persona con microgliosis difusa. En esta enfermedad, la microglía está presentes en grandes cantidades y se observa con facilidad en preparados de rutina teñidos con H&E. 420 X. (Reproducido con autorización de GN, Burger PC. *Central nervous system*. In: Sternberg SS, ed. Histology for Pathologists. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997.)

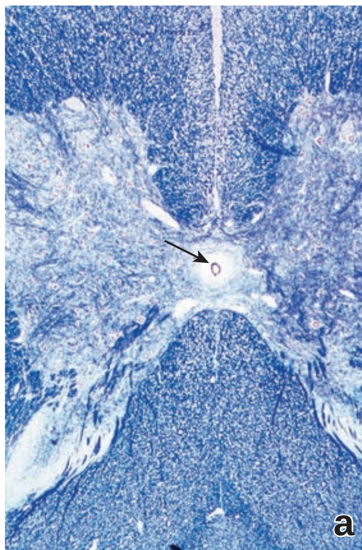
ganglio, con lo que proveen aislamiento eléctrico así como una vía para el intercambio metabólico. Por lo tanto, el papel funcional de las células satélite es análogo al de las células de Schwann, excepto que no producen mielina.

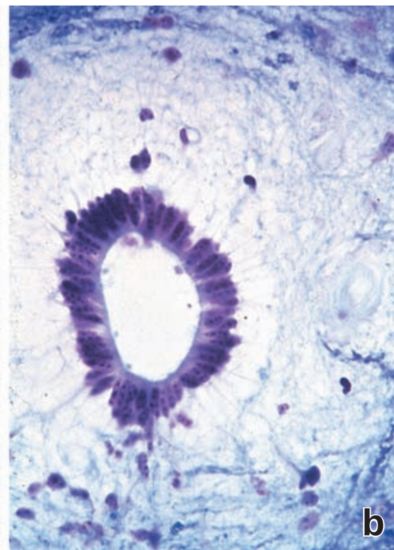
Las neuronas y sus evaginaciones ubicadas dentro de los ganglios de la división entérica del SNA, están asociadas con las **células gliales entéricas**. Estas células son morfológica y funcionalmente similares a los **astrocitos** en el SNC (v. más adelante). Las células gliales entéricas comparten funciones comunes con los astrocitos, como sostén estructural y metabólico y protección de las neuronas. Sin embargo, estudios recientes indican que las células gliales entéricas también podrían participar en la neurotransmisión entérica y contribuir a coordinar las actividades de los sistemas nervioso e inmunitario del intestino.

Glía central

Existen cuatro tipos de glía central:

- **Astrocitos**, células de morfología heterogénea que proporcionan sostén físico y metabólico a las neuronas del SNC.
- **Oligodendrocitos**, células pequeñas activas en la formación y el mantenimiento de la mielina en el SNC.
- **Microglia**, células inconspicuas con núcleos pequeños, oscuros y alargados que poseen propiedades fagocíticas.





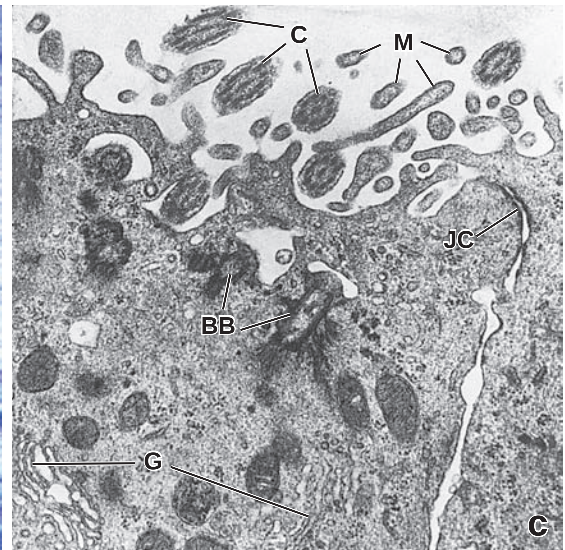


FIGURA 12-22 ▲ Revestimiento ependimario del conducto central espinal. a. Fotomicrografía de la región central de la médula espinal teñida con azul de toluidina. La *flecha* señala el conducto central. 20 X. **b.** Con más aumento, se puede ver que las células ependimarias, que revisten el conducto central, consisten en una capa individual de células cilíndricas. 340 X. (Gentileza del Dr. George D. Pappas.) **c.** La micrografía electrónica de transmisión muestra una porción de la región apical de dos células ependimarias cilíndricas. Están adheridas por un complejo de unión *(JC)* que separa la luz del conducto del espacio intercelular lateral. La superficie apical de las células ependimarias tienen cilios *(C)* y microvellosidades *(M)*. También son visibles los cuerpos basales *(BB)* y el aparato de Golgi *(G)* dentro del citoplasma apical. 20 000 X. (Gentileza del Dr. Paul Reier.)

- **Ependimocitos**, células cilíndricas que revisten los ventrículos del encéfalo y el conducto central de la médula espinal.

En los preparados histológicos de rutina del SNC, sólo se observan los núcleos de las células gliales. Para demostrar la forma de la célula glial completa se deben utilizar métodos de inmunocitoquímica o técnicas de impregnación con metales pesados.

Si bien durante mucho tiempo las **células de la glía** se han considerado células de sostén del tejido nervioso en un sentido puramente físico, los conceptos actuales enfatizan la **interdependencia funcional** entre las células gliales y **las neuronas**. El ejemplo más obvio de sostén físico ocurre durante el desarrollo embrionario. El encéfalo y la médula espinal se desarrollan a partir del **tubo neural embrionario**. En la región cefálica, el tubo neural se somete a un engrosamiento y un plegamiento acentuados, con lo que al final adquiere su estructura de encéfalo. Durante las etapas iniciales del proceso, las células gliales embrionarias se extienden a través de todo el espesor del tubo neural en forma radial. Estas células **gliales radiales** sirven como el andamiaje físico que dirige la migración de las neuronas hacia su posición adecuada en el encéfalo.

Los astrocitos tienen una relación estrecha con las neuronas para sustentar y modular sus actividades.

Los **astrocitos** son las células gliales más grandes. Forman una red de células dentro del SNC y se comunican con las neuronas para sustentar y modular muchas de sus actividades. Algunos astrocitos se extienden a través de todo el espesor del encéfalo, con lo que proporcionan un andamiaje para las neuronas migrantes durante el desarrollo del encéfalo. Otros astrocitos extienden sus evaginaciones desde los vasos sanguíneos hacia las neuronas. Los extremos de la prolongación se expanden para formar el pie terminal que cubre grandes áreas de la superficie externa del vaso o axolema.

Los astrocitos no producen mielina. Se han identificado dos clases de astrocitos:

- **Astrocitos protoplasmáticos**, que prevalecen en la cubierta más externa del encéfalo, denominada sustancia gris. Estos astrocitos tienen abundantes evaginaciones citoplasmáticas cortas y ramificadas (fig. 12-17).
- **Astrocitos fibrosos**, que son más comunes en el núcleo interno del encéfalo, llamado sustancia blanca. Estos astrocitos tienen menos evaginaciones y son relativamente rectas (fig. 12-18).

Ambos tipos de astrocitos contienen haces de filamentos intermedios prominentes compuestos por la **proteína ácida fibrilar glial (GFAP)**. No obstante, los filamentos son mucho más abundantes en los astrocitos fibrosos, de ahí su nombre. Los anticuerpos de GFAP se utilizan como colorantes específicos para identificar astrocitos en cortes y cultivos de tejidos (v. fig. 12-18b). Los tumores que se originan a partir de los astrocitos fibrosos, los **astrocitomas fibrosos**, representan cerca del 80 % de los tumores encefálicos primarios del adulto. Pueden identificarse por el aspecto en el examen microscópico y por la **especificidad de GFAP**.

Los astrocitos cumplen funciones importantes en el movimiento de metabolitos y desechos desde las neuronas y hacia ellas. Contribuyen a mantener las uniones estrechas de los capilares que forman la **barrera hematoencefálica** (v. pág. 421). Además, los astrocitos proporcionan una cubierta para las "regiones desnudas" de los axones mielínicos, por ejemplo, a nivel de los nódulos de Ranvier y de las sinapsis. Estas células pueden confinar los neurotransmisores en la hendidura sináptica y eliminar su exceso por pinocitosis. Los **astrocitos protoplasmáticos** en las superficies del encéfalo y de la médula espinal extienden sus evaginaciones (pies subpiales) hacia la lámina basal de la piamadre para formar la membrana **limitante glial**, una barrera relativamente impermeable que rodea el SNC (fig. 12-19).

Los astrocitos modulan las actividades neuronales por la amortiguación de la concentración de K^+ en el espacio extracelular del encéfalo.

En la actualidad, en general se acepta que los astrocitos **regulan las concentraciones de K^+** en el compartimento extracelular del encéfalo para mantener, de ese modo, el microambiente y modular las actividades de las neuronas. La membrana plasmática del astrocito contiene abundantes bombas y conductos de K^+ que median la transferencia de iones K^+ desde regiones de alta concentración hacia regiones de baja concentración. La acumulación de grandes cantidades de K^+ intracelular en los astrocitos reduce los gradientes de K^+ extracelular. La membrana del astrocito se despolariza y la carga se disipa a través de una amplia superficie mediante una extensa red de evaginaciones astrocíticas. El mantenimiento de la concentración de K^+ en el espacio extracelular del encéfalo se denomina **amortiguación espacial del potasio.**

Los oligodendrocitos producen y mantienen la vaina de mielina en el SNC.

El **oligodendrocito** es la célula responsable de la producción de mielina en el SNC. La vaina de mielina en el SNC está formada por capas concéntricas de membrana plasmática oligodendrocítica. Sin embargo, la formación de la vaina en el SNC es más compleja que el simple enrollamiento de las membranas del mesaxón de la célula de Schwann que ocurre en el SNP (pág. 195-197).

Con el uso del microscopio óptico y en preparados teñidos con técnicas especiales, los oligodendrocitos aparecen como pequeñas células con evaginaciones relativamente escasas en comparación con los astrocitos. Con frecuencia, están alineados en hileras entre los axones. Cada oligodendrocito emite varias evaginaciones con forma de lengüetas que llegan hasta los axones, donde cada prolongación se enrolla alrededor de un segmento de un axón para formar un **segmento internodal de mielina**. Las múltiples evaginaciones de un oligodendrocito individual pueden mielinizar un axón o varios axones cercanos (fig. 12-20). La región que contiene el núcleo del oligodendrocito puede estar un poco distante del axón que mieliniza.

Dado que un oligodendrocito individual podría mielinizar varios axones cercanos en forma simultánea, la célula no puede incorporar múltiples axones en su citoplasma y permitir que la membrana del mesaxón forme una espiral alrededor de cada axón. En cambio, cada prolongación con forma de lengüeta parece rotar alrededor del axón, manteniéndose siempre cerca de él, hasta que se forma la vaina de mielina.

La vaina de mielina en el SNC difiere de la vaina en el SNP.

Existen otras diferencias importantes entre las vainas de mielina en el SNC y aquellas en el SNP. Los oligodendrocitos en el SNC expresan proteínas específicas de mielina durante la mielinización, que son diferentes de las expresadas por las células de Schwann en el SNP. En lugar de la P0 y la PMP22 que se expresan sólo en la mielina del SNP, otras proteínas como la **proteína proteolipídica (PLP)**, la **glucoproteína oligodendrocítica mielínica (MOG)** y la **glucoproteína mielínica de oligodendrocito (OMgp)**, cumplen funciones similares en la mielina del SNC. La insuficiencia en la expresión de estas proteínas es importante en la patogénesis de varios **trastornos desmielinizantes** autoinmunitarios del SNC.

Con el microscopio, la mielina en el SNC exhibe menos incisuras de Schmidt-Lanterman porque los astrocitos proveen sostén metabólico para las neuronas del SNC. A diferencia de las células de Schwann del SNP, los oligodendrocitos no tienen una lámina externa. Además, por la manera en que los oligodendrocitos forman la mielina del SNC, puede haber poco, o nada, de citoplasma en la capa más externa de la vaina de mielina y ante la ausencia de la lámina externa, la mielina de los axones adyacentes puede entrar en contacto. Por lo tanto, donde las vainas de mielina de axones contiguos se tocan, pueden compartir una línea intraperiódica. Por último, los nódulos de Ranvier en el SNC son más grandes que los del SNP. Las regiones más amplias del axolema expuesto tornan aún más eficaz la **conducción saltatoria** (v. más adelante) en el SNC.

Otra diferencia entre el SNC y el SNP en lo que se refiere a las relaciones entre las células de sostén y las neuronas, es que las neuronas amielínicas en el SNC suelen estar desnudas, es decir, no están incluidas en las evaginaciones de las células gliales. La falta de las células de sostén alrededor de los axones amielínicos así como la ausencia de material de lámina basal y de tejido conjuntivo dentro de la sustancia del SNC, contribuye a distinguirlo del SNP en los cortes histológicos y en las muestras para MET.

La microglia posee propiedades fagocíticas.

La **microglia** son células fagocíticas. En el SNC del adulto normalmente constituyen cerca del 5% de todas las células de la glía, pero proliferan y se tornan activamente fagocíticas (**microglía reactiva**) en las regiones lesionadas o enfermas. Las células microgliales son consideradas parte del sistema fagocítico mononuclear (v. cuadro 6-4, pág. 188) y se originan a partir de las células progenitoras de granulocitos/ monocitos (GMP). Las células precursoras de la microglia entran en el parénquima del SNC desde el sistema vascular. Datos recientes indican que la microglia cumple una función decisiva en la defensa contra los microorganismos invasores y las células neoplásicas. Eliminan las bacterias, las células lesionadas y los detritos de las células que sufren apoptosis. También median las reacciones neuroinmunitarias, como aquellas que ocurren en los trastornos de dolor crónico.

La microglia son las células neuroglilaes más pequeñas y tienen núcleos alargados y relativamente pequeños (fig. 12-21). Cuando se somete a impregnación con metales pesados, la microglia exhibe evaginaciones retorcidas cortas. Tanto las evaginaciones como el soma celular están cubiertos con numerosas púas. Las púas serían el equivalente del borde

TABLA 12-2 Ganglios periféricos[a]

Ganglios que contienen somas de neuronas sensitivas; no son estaciones sinápticas.

- **Ganglios de la raíz dorsal de los nervios espinales**
- **Ganglios sensitivos de los nervios craneales**
  - Ganglio trigeminal (semilunar, de Gasser) del nervio trigémino (V)
  - Ganglio geniculado del nervio facial (VII)
  - Ganglio espiral (contiene neuronas bipolares) de la división coclear del nervio vestíbulococlear (VIII)
  - Ganglio vestibular (contiene neuronas bipolares) de la división vestibular del nervio vestíbulococlear (VIII)
  - Ganglio superior e inferior del nervio glosofaríngeo (IX)
  - Ganglio superior e inferior del nervio vago (X)

Ganglios que contienen somas de neuronas autónomas (postsinápticas); son estaciones sinápticas

- **Ganglios simpáticos**
  - Ganglios del tronco simpático (paravertebral) (el más alto de éstos es el ganglio cervical superior)
  - Ganglios prevertebrales (contiguos a los sitios de origen de las ramas mayores no apareadas de la aorta abdominal), que incluyen el celíaco, el mesentérico superior, el mesentérico inferior y los aorticorrenales
  - Médula suprarrenal, que puede considerarse un ganglio simpático modificado (cada una de las células secretoras de la médula, como las células ganglionares reconocibles, está inervada por fibras nerviosas simpáticas presinápticas colinérgicas)
- **Ganglios parasimpáticos**
  - Ganglios cefálicos
  - Ganglios ciliares asociados con el nervio oculomotor (III)
  - Ganglios submandibulares asociados con el nervio facial (VII)
  - Ganglios pterigopalatinos (esfenopalatino) del nervio facial (VII)
  - Ganglios óticos asociados con el nervio glosofaríngeo (IX)
  - Ganglios terminales (cerca o en la pared de los órganos), que incluyen ganglios del plexo submucoso (de Meissner) y del plexo mientérico (de Auerbach) del tubo digestivo (también son ganglios de la división entérica del SNA) y células ganglionares aisladas en una variedad de órganos

[a]Nota práctica: los somas neuronales que aparecen en cortes histológicos como lengua, páncreas, vejiga urinaria y corazón son invariablemente ganglios terminales o "células ganglionares" del sistema nervioso parasimpático.

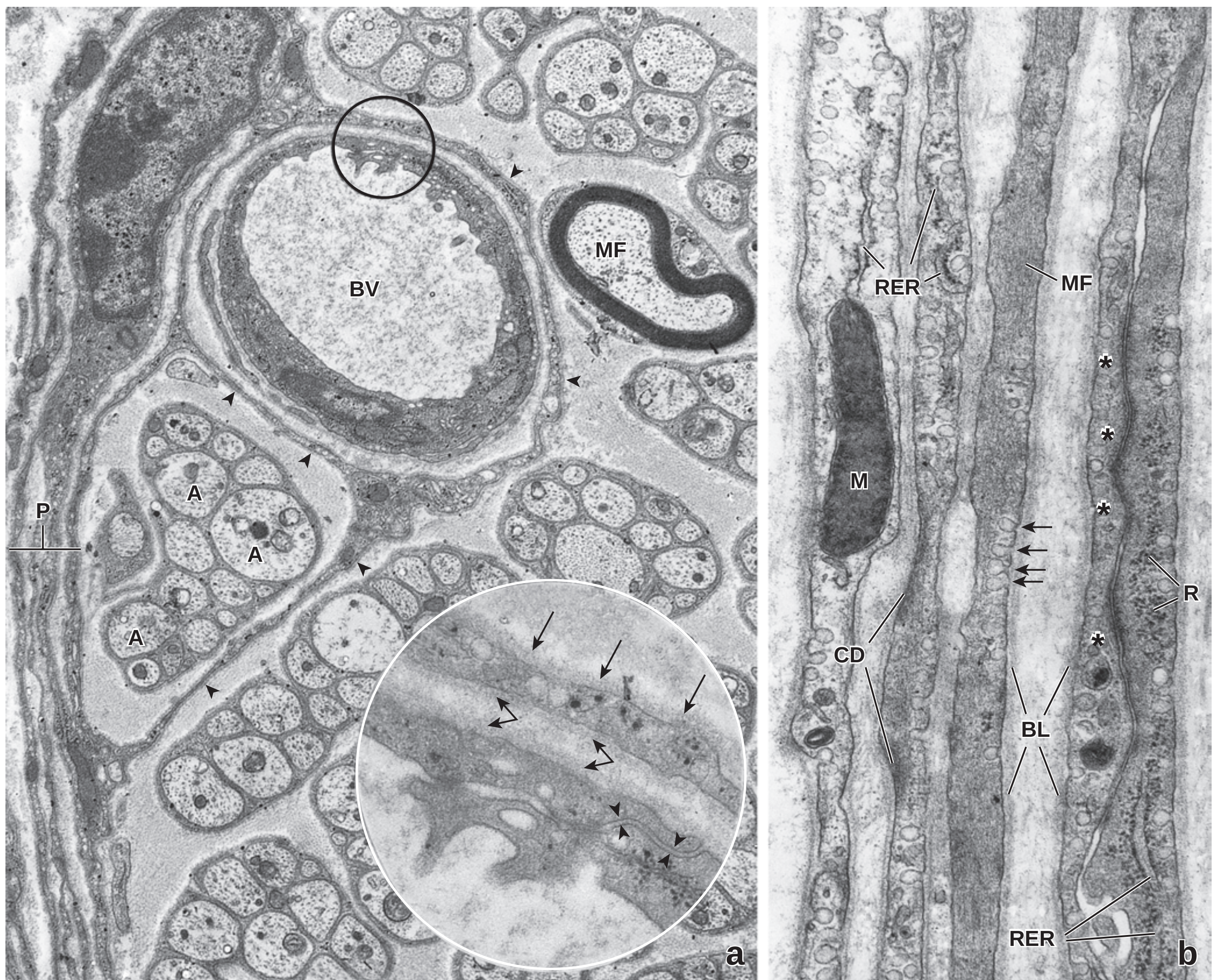


FIGURA 12-23 ▲ Fotomicrografía electrónica de un nervio periférico y su perineuro circundante. a. Fotomicrografía electrónica de las fibras nerviosas amielínicas y una fibra mielínica individual *(MF)*. El perineuro *(P)*, compuesto por varias capas celulares, se observa a la *izquierda* de la fotomicrografía. Las evaginaciones de las células perineurales *(cabeza de flechas)* también se extienden hacia el nervio para rodear al grupo de axones *(A)* junto con sus células de Schwann, así como a los vasos sanguíneos de pequeño calibre *(BV)*. Este grupo de axones corresponde a la raicilla de una rama nerviosa pequeña que se une o abandona un fascículo más grande. 10 000 X. El área dentro del *círculo* que abarca el endotelio del vaso y el citoplasma del perineuro adyacente, se muestra en el *recuadro* con más aumento. Nótense las láminas basales (externas) de los vasos y de las células del perineuro *(flechas)*. También se ve la unión entre las células endoteliales del vaso sanguíneo *(cabezas de flechas)*. 46 000 X. **b.** Fotomicrografía electrónica del perineuro de un nervio. Pueden verse cuatro capas celulares del perineuro. Cada capa tiene en su dos superficies una lámina basal (externa) *(BL)* asociada. Otros componentes morfológicos de la célula perineural son su contenido abundante de microfilamentos de actina *(MF)*, vesículas pinocíticas *(flechas)* y densidades citoplasmáticas *(CD)*. Estas estructuras son características de las células musculares lisas. La capa celular más interna del perineuro *(derecha)* exhibe las uniones estrechas *(asteriscos)* donde una célula se superpone a una segunda célula para formar la vaina. En el citoplasma celular también aparecen mitocondrias *(M)*, retículo endoplásmico rugoso *(RER)* y ribosomas libres (*R*). 27 000 X.

festoneado observado en otras células fagocíticas. El MET permite ver abundancia de lisosomas, inclusiones y vesículas. Sin embargo, la microglia contiene poco RER y escasos microtúbulos o filamentos de actina.

Las células ependimarias forman el revestimiento epitelial de los ventrículos del encéfalo y del conducto espinal.

Las **células ependimarias** o **ependimocitos** forman el revestimiento epitelial de las cavidades llenas de líquido del SNC. Forman una sola capa de células entre cúbicas y cilíndricas que poseen las características morfológicas y fisiológicas de las células transportadoras de líquido (fig. 12-22). Están estrechamente unidas por complejos de unión ubicados en las superficies apicales. A diferencia del epitelio típico, las células ependimarias carecen de una lámina externa. Con el MET, la superficie celular basal exhibe numerosos repliegues que se interdigitan con las evaginaciones astrocíticas adyacentes. La superficie apical de la célula posee cilios y microvellosidades. Estas últimas participan en la absorción del líquido cefalorraquídeo.

Existen células ependimarias especializadas que se denominan **tanicitos**. Son más abundantes en el piso del tercer ventrículo. La superficie libre de los tanicitos está en contacto directo con el líquido cefalorraquídeo, pero a diferencia de las células ependimarias, no poseen cilios. El soma de los tanicitos origina una prolongación larga que se proyecta dentro del

parénquima encefálico. Su papel no está claro. Sin embargo, están involucrados en el transporte de las sustancias desde el líquido cefalorraquídeo hacia la sangre dentro de la circulación portal del hipotálamo. Los tanicitos son sensibles a la concentración de glucosa. Por lo tanto, podrían intervenir en la detección y la respuesta a los cambios en el equilibrio de energía así como en la monitorización de otros metabolitos en circulación en el líquido cefalorraquídeo.

Dentro del **sistema ventricular encefálico**, este revestimiento ependimario sufre una modificación adicional para producir el líquido cefalorraquídeo por medio del transporte y la secreción de materiales derivados de las asas capilares contiguas. Las células ependimarias modificadas y los capilares asociados forman en conjunto los **plexos coroideos**.

Conducción del impulso

Un potencial de acción es un proceso electroquímico desencadenado por impulsos que llegan al cono axónico, después de que otros impulsos se reciben en las dendritas o en el soma neuronal mismo.

Un **impulso nervioso** se conduce a lo largo de un axón de modo similar a como una llama avanza sobre la mecha de un petardo. Estos procesos electroquímicos implican la generación de un **potencial de acción**, una onda de despolarización de membrana que comienza en el segmento inicial del cono axónico. Su membrana contiene una gran cantidad de **conductos de NA^+ y K^+ activados por voltaje**. En respuesta a un estímulo, se abren los conductos de Na^+ activados por voltaje en el segmento inicial de la membrana del axón, lo que provoca la entrada de Na^+ en el axoplasma. Este ingreso de Na^+ invierte (despolariza) brevemente el potencial de membrana negativo de la membrana en reposo (-70 mV) a uno positivo (+30 mV). Después de la despolarización, los conductos de Na^+ activados por voltaje se cierran y los conductos de K^+ activados por voltaje se abren. El K^+ abandona rápidamente el axón y devuelve la membrana a su potencial de reposo. La despolarización de una parte de la membrana envía corriente eléctrica a las porciones vecinas de la membrana no estimulada, que siguen con carga positiva. Esta corriente local estimula las porciones adyacentes de la membrana del axón y repite la despolarización a lo largo de la membrana. Todo el proceso tarda menos de una milésima de segundo. Después de un período muy breve (refractario), la neurona puede repetir el proceso de generación de un potencial de acción una vez más.

La conducción rápida del potencial de acción se atribuye a los nódulos de Ranvier.

Los **axones mielínicos** conducen impulsos con más rapidez que los axones amielínicos. Los fisiólogos describen el impulso nervioso como un "salto" de nódulo a nódulo a lo largo del axón mielínico. Este proceso se denomina **conducción saltatoria** (*lat. saltus, saltar*) o **discontinua**. En los nervios mielínicos, la vaina de mielina alrededor del nervio no conduce la corriente eléctrica y forma una cubierta aislante alrededor del axón. Por ello, la inversión del voltaje puede ocurrir *sólo* en los nódulos de Ranvier, donde el axolema carece de vaina de mielina. Aquí, el axolema está expuesto a líquidos extracelulares y posee una gran concentración de conductos de Na^+ y K^+ activados por voltaje (v. fig. 12-13 y 12-20). Por este motivo, la inversión del voltaje (y por lo tanto, del impulso) salta a medida que la corriente fluye de un nódulo de Ranvier al siguiente. La velocidad de la conducción saltatoria no sólo está relacionada con el espesor de la mielina sino también con el diámetro del axón. La conducción es más rápida a lo largo de los axones de mayor diámetro.

En los **axones amielínicos**, los conductos de Na^+ y K^+ se distribuyen de manera uniforme a lo largo de toda la fibra. El impulso nervioso es conducido con más lentitud y se desplaza como una onda continua de inversión de voltaje a lo largo del axón.



ORIGEN DE LAS CÉLULAS DEL TEJIDO NERVIOSO

Las neuronas del SNC y la glía central, a excepción de las células microgliales, derivan de las células neuroectodérmicas del tubo neural.

Las neuronas, los oligodendrocitos, los astrocitos y las células ependimarias derivan de células del **tubo neural**. Después de que las neuronas en desarrollo han migrado hasta sus ubicaciones predestinadas en el tubo neural y se han diferenciado en neuronas maduras, ya no se dividen. Sin embargo, en el encéfalo del mamífero adulto, una cantidad muy pequeña que persisten desde el desarrollo embrionario, llamados **células madre neurales**, conservan la capacidad de dividirse. Estas células migran hacia los sitios de lesión y se diferencian en células nerviosas completamente funcionales.

Los precursores de los **oligodendrocitos** son células muy migratorias. Estas células parecen compartir un linaje evolutivo con las neuronas motoras, que migran desde su sitio de origen hacia las evaginaciones axónicas en desarrollo (tractos) en la sustancia blanca del encéfalo o la médula espinal. Los precursores, entonces, proliferan en respuesta a la expresión local de señales mitogénicas. El apareamiento de los oligodendrocitos con los axones se logra a través de una combinación de regulación local de la proliferación, la diferenciación y la apoptosis celular.

Los **astrocitos** también derivan de las células del tubo neural. Durante las etapas embrionaria y postnatal temprana, los astrocitos inmaduros migran hacia la corteza, donde se diferencian y se convierten en astrocitos maduros. Las **células ependimarias** derivan de la proliferación de células neuroepiteliales que rodean en forma inmediata el conducto del tubo neural en desarrollo.

A diferencia de lo que ocurre con otros miembros de la glía central, las **células microgliales** derivan de los precursores de macrófagos mesodérmicos, específicamente de las **células progenitoras de granulocitos/monocitos (GMP)** en la médula ósea. Estas células infiltran el tubo neural en las etapas iniciales de su desarrollo y bajo la influencia de los factores de crecimiento, como el factor-1 (CSF-1) estimulante de colonias producido por las células nerviosas en desarrollo, sufren proliferación y diferenciación en las células ameboides móviles. Estas células móviles son comunes en el encéfalo en desarrollo. Como únicas células gliales de origen mesenquimatoso, la microglia posee **filamentos intermedios de vimentina**, que pueden ser de utilidad para identificar estas células cuando se utilizan métodos inmunocitoquímicos.

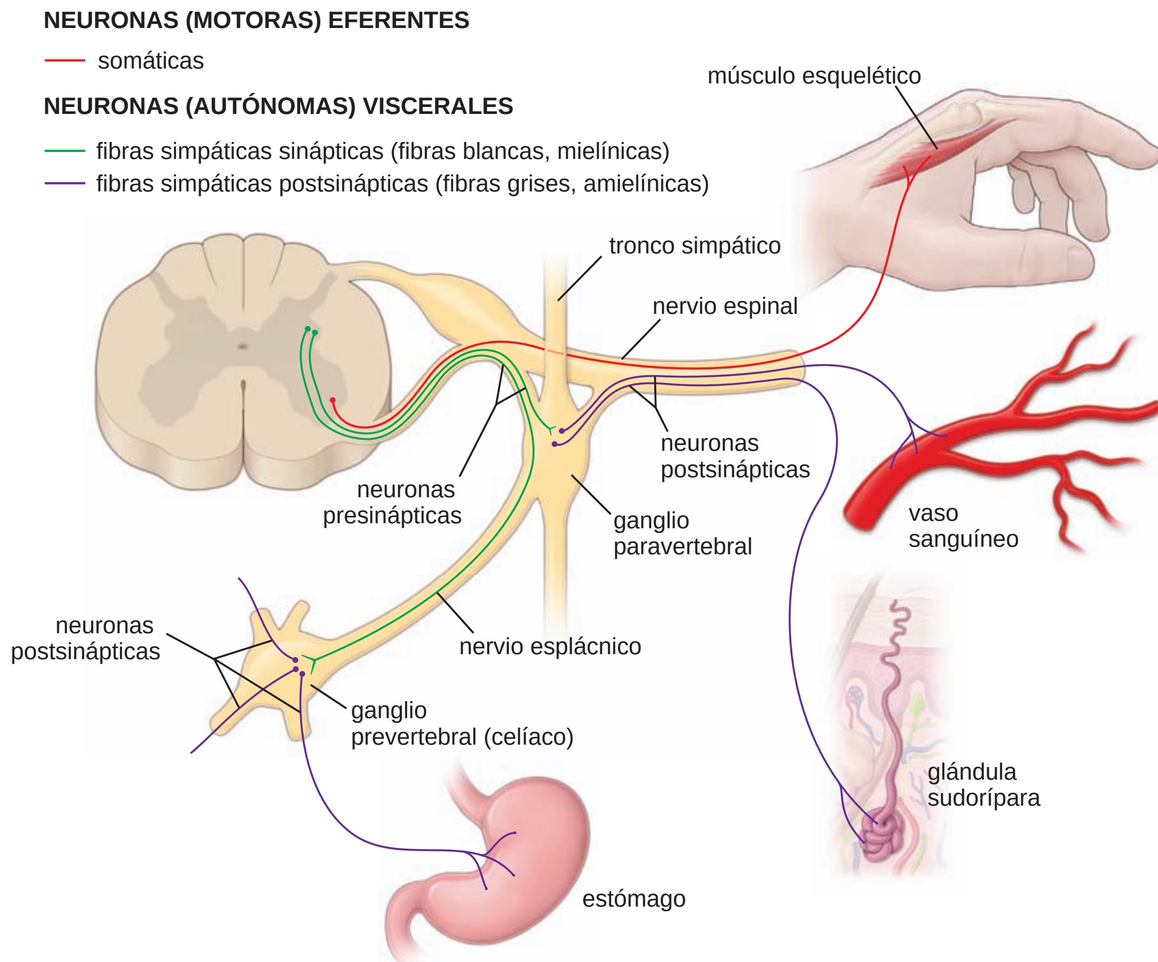


FIGURA 12-24 ▲ Representación esquemática de neuronas somáticas eferentes y neuronas viscerales eferentes. En el sistema eferente somático *(motor)*, una neurona conduce los impulsos desde el SNC hasta el efector *(músculo esquelético)*. En el sistema eferente visceral *(autónomo)* (representado en este esquema por una división simpática del SNA), una cadena bineuronal conduce los impulsos: una neurona presináptica ubicada dentro del SNC y una neurona postsináptica localizada en los ganglios paravertebrales o prevertebrales. Además, cada neurona presináptica hace contacto sináptico con más de una neurona postsináptica. Las fibras simpáticas postsinápticas inervan el músculo liso *(como en los vasos sanguíneos)* o el epitelio glandular *(como en las glándulas sudoríparas)*. Las neuronas del SNA que inervan los órganos del abdomen lo hacen a través de los nervios esplácnicos. En este ejemplo, el nervio esplácnico se une con el ganglio celíaco, donde ocurre la mayoría de las sinapsis de la cadena bineuronal.

Las células ganglionares del SNP y la glía periférica derivan de la cresta neural.

El desarrollo de las **células ganglionares** del SNP comprende la proliferación y migración de las células precursoras desde la **cresta neural** hacia sus sitios ganglionares futuros, donde sufren una proliferación adicional. Allí, las células desarrollan evaginaciones que alcanzan sus dianas distantes (p. ej., tejido glandular o células musculares lisas) y territorios sensitivos. Inicialmente, se producen más células que las necesarias. Aquellas que no establecen contacto funcional con un tejido diana sufren apoptosis.

Las **células de Schwann** también derivan de células migrantes de la cresta neural que se asocian con los axones de los nervios embrionarios iniciales. Varios genes se han asociado en el desarrollo de **células de Schwann**. Para la generación de todos los miembros de la glía periférica a partir de células de la cresta neural es necesaria la región determinante sexual del cromosoma Y (SRY), de su caja 10 (*Sox10*). La neurregulina 1(*Nrg-1*) derivada de axones sustenta los **precursores de las células de Schwann** que sufren diferenciación y se dividen a lo largo de las evaginaciones nerviosas en crecimiento. El destino de todas las células de Schwann inmaduras está determinado por las evaginaciones nerviosas con las que establecen contacto inmediato. Las células de Schwann inmaduras que se asocian con los axones de gran diámetro, maduran en células de Schwann mielínicas, mientras que aquellas que están asociadas con axones de menor diámetro maduran en células amielínicas.



ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

El **sistema nervioso periférico (SNP)** está compuesto por nervios periféricos con terminaciones nerviosas especializadas y ganglios que contienen somas neuronales que se encuentran fuera del sistema nervioso central.

Nervios periféricos

Un nervio periférico es un haz de fibras nerviosas que se mantienen juntas por tejido conjuntivo.

Los nervios del SNP están compuestos por muchas fibras nerviosas que transportan información sensitiva y motora (efectora) entre los órganos y los tejidos del cuerpo y el encéfalo

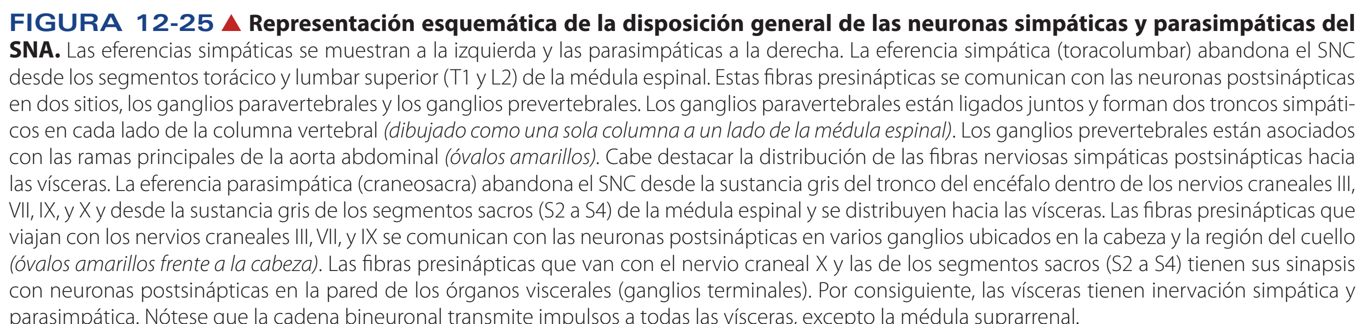


FIGURA 12-25 ▲ Representación esquemática de la disposición general de las neuronas simpáticas y parasimpáticas del SNA. Las eferencias simpáticas se muestran a la izquierda y las parasimpáticas a la derecha. La eferencia simpática (toracolumbar) abandona el SNC desde los segmentos torácico y lumbar superior (T1 y L2) de la médula espinal. Estas fibras presinápticas se comunican con las neuronas postsinápticas en dos sitios, los ganglios paravertebrales y los ganglios prevertebrales. Los ganglios paravertebrales están ligados juntos y forman dos troncos simpáticos en cada lado de la columna vertebral *(dibujado como una sola columna a un lado de la médula espinal)*. Los ganglios prevertebrales están asociados con las ramas principales de la aorta abdominal *(óvalos amarillos)*. Cabe destacar la distribución de las fibras nerviosas simpáticas postsinápticas hacia las vísceras. La eferencia parasimpática (craneosacra) abandona el SNC desde la sustancia gris del tronco del encéfalo dentro de los nervios craneales III, VII, IX, y X y desde la sustancia gris de los segmentos sacros (S2 a S4) de la médula espinal y se distribuyen hacia las vísceras. Las fibras presinápticas que viajan con los nervios craneales III, VII, y IX se comunican con las neuronas postsinápticas en varios ganglios ubicados en la cabeza y la región del cuello *(óvalos amarillos frente a la cabeza)*. Las fibras presinápticas que van con el nervio craneal X y las de los segmentos sacros (S2 a S4) tienen sus sinapsis con neuronas postsinápticas en la pared de los órganos viscerales (ganglios terminales). Por consiguiente, las vísceras tienen inervación simpática y parasimpática. Nótese que la cadena bineuronal transmite impulsos a todas las vísceras, excepto la médula suprarrenal.

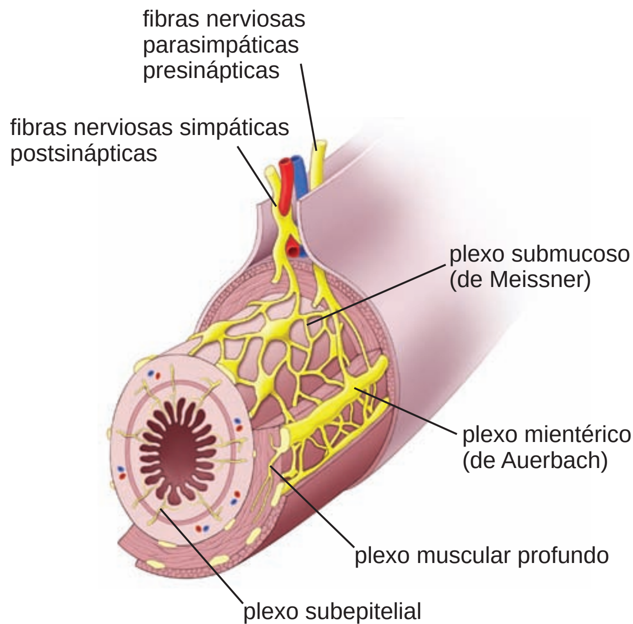


FIGURA 12-26 ▲ Sistema nervioso entérico. Este diagrama muestra la organización del sistema entérico en la pared del intestino delgado. Nótese la ubicación de dos plexos nerviosos que contienen células ganglionares. El plexo más superficial, el plexo mientérico (de Auerbach), se ubica entre dos capas musculares. Más profundo en la región de la submucosa hay una red de fibras nerviosas amielínicas y células ganglionares, que forman el plexo submucoso (de Meissner). Las fibras parasimpáticas provenientes del nervio vago ingresan en el mesenterio del intestino delgado y hace sinapsis con las células ganglionares de ambos plexos. Las fibras nerviosas simpáticas postsinápticas también colaboran con el sistema nervioso entérico.

y la médula espinal. El término **fibra nerviosa** se utiliza de diferentes maneras por lo que puede resultar confuso. Puede referirse al axón con todas sus cubiertas (mielina y células de Schwann), como se ha usado hasta aquí, o puede hacer alusión al axón solo. También se utiliza para designar cualquier prolongación de una neurona, ya sea dendrita o axón, en especial si la información disponible es insuficiente para identificar la prolongación como una u otro.

Los somas de los nervios periféricos pueden ubicarse dentro del SNC o fuera de él en los **ganglios periféricos**. Los ganglios contienen cúmulos de somas neuronales y de fibras nerviosas entrantes o salientes (v. fig. 12-16). Los somas en los ganglios de la raíz dorsal así como los ganglios de los nervios craneales pertenecen a las neuronas sensitivas (**aferentes somáticas** y **aferentes viscerales** que pertenecen al sistema nervioso autónomo que se describe más adelante), cuya distribución se restringe a ubicaciones específicas (tabla 12-2 y fig. 12-3). Los somas en los ganglios paravertebrales, prevertebrales y terminales pertenecen a las neuronas “motoras” postsinápticas (**eferentes viscerales**) del sistema nervioso autónomo (v. tabla 12-1 y fig. 12-16).

Para entender al SNP, también es necesario describir algunas partes del SNC.

Los somas de las neuronas motoras del SNP están en el SNC.

Los somas de las neuronas motoras que inervan el sistema músculo esquelético (**eferentes somáticas**) se ubican en el encéfalo, en el tronco encefálico y en la médula espinal. Los axones abandonan el SNC y transcurren en los nervios periféricos hacia el sistema músculo esquelético que inervan. Una sola neurona transmite impulsos desde el SNC hacia el órgano efector.

Los somas de las neuronas sensitivas están ubicados en los ganglios que están fuera del SNC pero cerca de él.

En el sistema sensitivo (tanto en el componente **aferente somático** como en el **aferente visceral**), una sola neurona conecta el receptor, a través de los ganglios sensitivos, con la médula espinal o el tronco encefálico. Los ganglios sensitivos están ubicados en las raíces dorsales de los nervios espinales y en asociación con los componentes sensitivos de los nervios craneales V, VII, VIII, IX, y X (v. tabla 12-2).

Componentes del tejido conjuntivo de un nervio periférico

La mayor parte de un **nervio periférico** está compuesta por fibras nerviosas y sus células de sostén, las células de Schwann. Las fibras nerviosas individuales y sus células de Schwann asociadas se mantienen juntas por el tejido conjuntivo organizado en tres componentes distintos, cada uno con características morfológicas y funcionales específicas (fig. 12-23; v. también fig. 12-3):

- **Endoneuro**, que comprende el tejido conectivo laxo alrededor de cada fibra nerviosa individual.
- **Perineuro**, que comprende el tejido conjuntivo especializado alrededor de cada fascículo nervioso.
- **Epineuro**, que comprende el tejido conjuntivo denso irregular que rodea todo un nervio periférico y llena los espacios entre los fascículos nerviosos.

El endoneuro está compuesto por tejido conjuntivo laxo asociado con fibras nerviosas individuales.

El **endoneuro** no es conspicuo en los preparados de rutina para el microscopio óptico, pero las técnicas especiales para tejido conjuntivo permiten su detección. Con el microscopio electrónico, las fibrillas colágenas que componen el endoneuro se identifican con facilidad (v. fig. 12-11 y 12-12). Esas fibrillas transcurren paralelas a las fibras nerviosas y las rodean para unirlas funcionalmente en un fascículo o haz. Dado que los **fibroblastos** son relativamente escasos en los intersticios de las fibras nerviosas, es probable que la mayoría de las fibrillas colágenas sean secretadas por las células de Schwann y las neuronas de la raíz dorsal.

Además de los fibroblastos ocasionales, las únicas otras células de tejido conjuntivo que aparecen normalmente dentro del endoneuro son los **mastocitos** y los **macrófagos**. Los macrófagos median la vigilancia inmunológica y también participan en la reparación del tejido nervioso. Después de la lesión nerviosa, los macrófagos proliferan y fagocitan en forma activa los detritos mielínicos. En general, la mayoría de los núcleos (90 %) encontrados en los cortes transversales de los nervios periféricos pertenecen a las células de Schwann. El restante 10 % se distribuye equitativamente entre fibroblastos ocasionales y otras células como las **células endoteliales** de los capilares, los macrófagos y los mastocitos.

El perineuro es el tejido conjuntivo especializado que rodea un fascículo nervioso y contribuye a la formación de la barrera hematoneural.

Alrededor del haz nervioso se encuentra una vaina de células conjuntivas singulares que constituyen el **perineuro**. El perineuro funciona como una barrera de difusión metabólicamente activa que contribuye a la formación de la **barrera hematoneural**. Esta barrera mantiene el medio iónico de las fibras nerviosas envainadas. De manera similar a las propiedades exhibidas por las células endoteliales de los capilares encefálicos que forman la barrera hematoencefálica (v. pág. 421), las **células perineurales** poseen receptores, transportadores y enzimas que proveen el transporte activo de sustancias. El perineuro puede tener el espesor de una sola capa celular o más, según el diámetro del nervio. Las células que componen esta capa son escamosas. Cada capa exhibe una lámina externa (basal) en ambas superficies (fig. 12-23b y lámina 27, pág. 427). Las células son contráctiles y contienen una cantidad apreciable de filamentos de actina, una característica de las células musculares lisas y otras células contráctiles. Además, cuando hay dos capas celulares perineurales o más (en los nervios más grandes puede haber hasta cinco o seis capas), entre las capas celulares se hallan fibrillas de colágeno, pero los fibroblastos están ausentes. Las **uniones estrechas** proporcionan la base para la **barrera hematoneural** y están presentes en las células ubicadas dentro de la misma capa del perineuro. En efecto, la disposición de estas células como una barrera por la presencia de uniones estrechas y de material de la lámina externa (basal), las hace semejantes a las células del tejido epitelial. Por otro lado, su naturaleza contráctil y su aparente capacidad para producir fibrillas de colágeno también las asemeja a las células del músculo liso y a los fibroblastos.

La cantidad limitada de tipos celulares conjuntivos dentro del endoneuro (pág. 414), sin duda es un reflejo del papel protector que cumple el perineuro. Las células típicas del sistema inmunitario (es decir, linfocitos, plasmocitos) no se encuentran dentro de los compartimentos del endoneuro y del perineuro. Esta falta de células inmunitarias (diferentes de los mastocitos y los macrófagos) se explica por la barrera protectora creada por las células perineurales. En general, sólo los fibroblastos, una cantidad reducida de macrófagos residentes y los mastocitos ocasionales se hallan presente dentro del compartimento nervioso.

El epineuro está compuesto por tejido conjuntivo denso irregular que rodea y une los fascículos en un haz común.

El **epineuro** forma el tejido más externo del nervio periférico. Es un **tejido conjuntivo denso** típico que rodea los fascículos formados por el perineuro (lámina 28, pág. 429). En los nervios más grandes el tejido adiposo suele estar asociado con el epineuro.

Los vasos sanguíneos que irrigan los nervios transcurren en el epineuro y sus ramificaciones penetran el nervio y corren dentro del perineuro. El tejido a la altura del endoneuro está muy poco vascularizado; el intercambio metabólico de sustratos y desechos en este tejido depende de la difusión desde los vasos sanguíneos y hacia ellos a través de la vaina perineural (v. fig. 12-23).

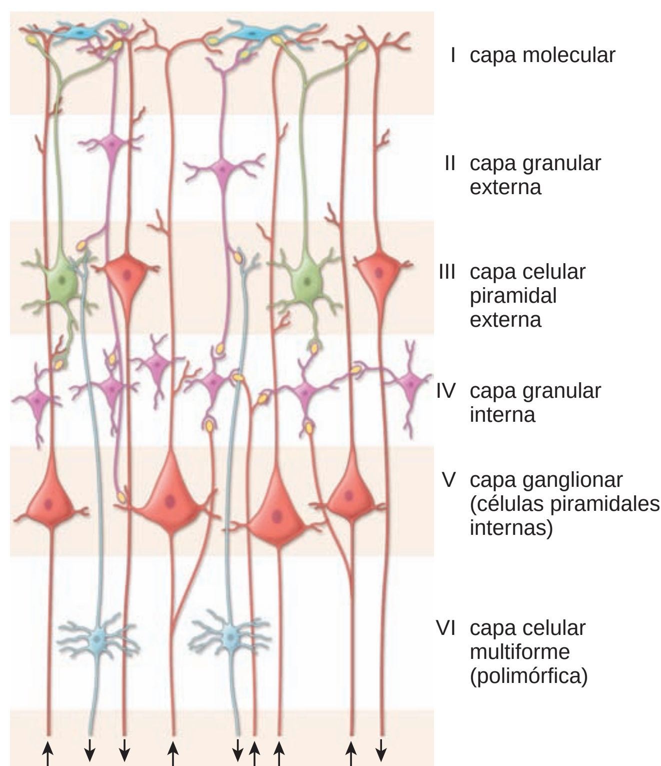


FIGURA 12-27 ▲ Células nerviosas en los circuitos cerebrales intracorticales. Este diagrama simple muestra la organización y las conexiones entre células en diferentes capas de la corteza que contribuyen a las fibras aferentes corticales *(flechas que apuntan hacia arriba)* y fibras eferentes corticales *(flechas que apuntan hacia abajo)*. Las pequeñas interneuronas están indicadas en amarillo.

Receptores aferentes (sensitivos)

Los receptores aferentes son estructuras especializadas ubicadas en los extremos distales de las evaginaciones periféricas de las neuronas sensitivas.

Si bien **los receptores** pueden tener diferentes estructuras, todos comparten una característica básica: pueden iniciar un impulso nervioso en respuesta a un estímulo. Los receptores se clasifican de la siguiente manera.

- **Exterorreceptores**, que reaccionan ante estímulos del medio externo; por ejemplo, térmicos, olfatorios, táctiles, auditivos y visuales.
- **Intrarreceptores**, que reaccionan ante estímulos provenientes del interior del organismo; por ejemplo, el grado de llenado o de distensión del tubo digestivo, la vejiga urinaria y los vasos sanguíneos.
- **Propiorreceptores**, que también reaccionan ante estímulos internos y perciben la posición corporal, el tono y el movimiento muscular.

El receptor más simple consiste en un axón desnudo llamado **terminación nerviosa no encapsulada (libre)**. Esta terminación se encuentra en los epitelios, en el tejido conjuntivo y en relación estrecha con los folículos pilosos.

La mayor parte de las terminaciones nerviosas sensitivas adquieren cápsulas o vainas de tejido conjuntivo de complejidad variable.

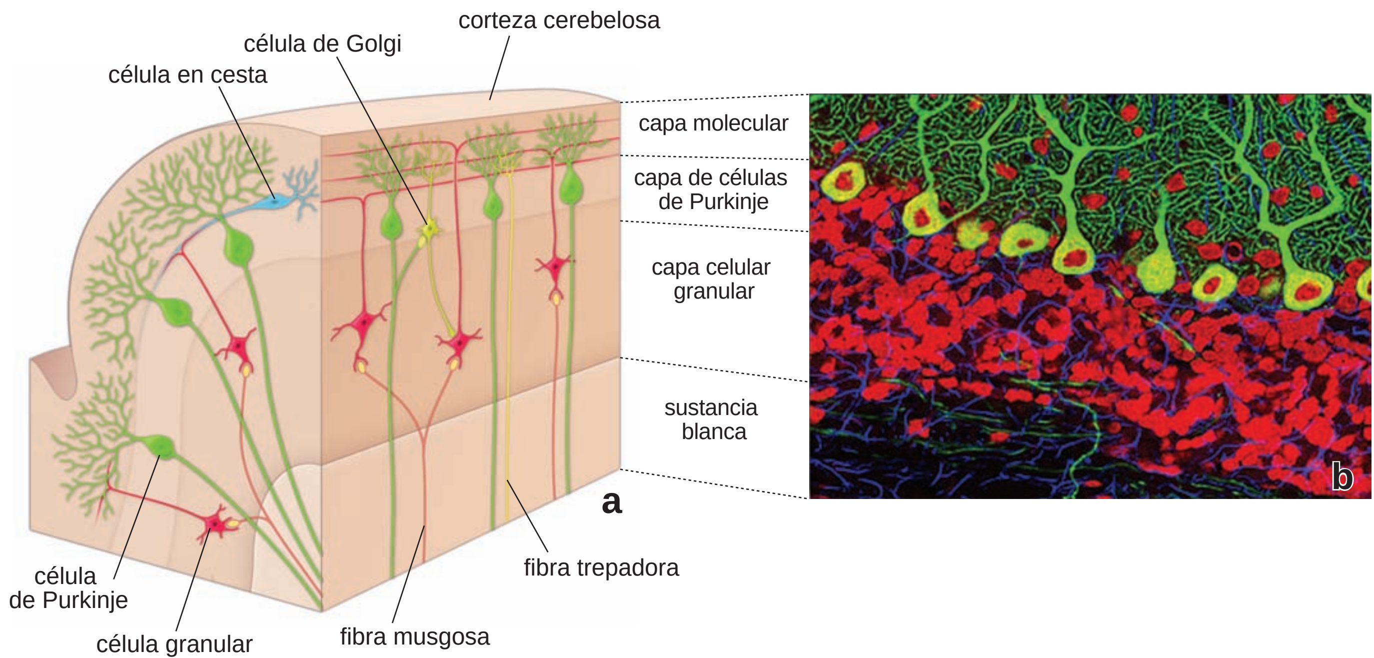


FIGURA 12-28 ▲ Citoarquitectura de la corteza cerebelosa. a. Este diagrama muestra el corte de una laminilla, un giro angosto semejante a una hoja, de la corteza cerebelosa. El borde de corte más largo es paralelo a la laminilla. Nótese que la corteza cerebelosa contiene sustancia blanca y sustancia gris. En el diagrama se identifican tres capas diferentes de sustancia gris: la capa molecular, ubicada superficialmente, la capa media de células de Purkinje y la capa celular granular adyacente a la sustancia blanca. Las fibras musgosas y las fibras trepadoras son fibras aferentes importantes del cerebelo. **b.** Capa de células de Purkinje del cerebelo de una rata visualizadas con métodos de marcaje de doble fluorescencia. El ADN teñido de rojo indica los núcleos de las células en un corte delgado de las capas molecular y celular granular. Nótese que cada célula de Purkinje exhibe abundantes dendritas. 380 X. (Gentileza de Thomas J. Deerinck.)

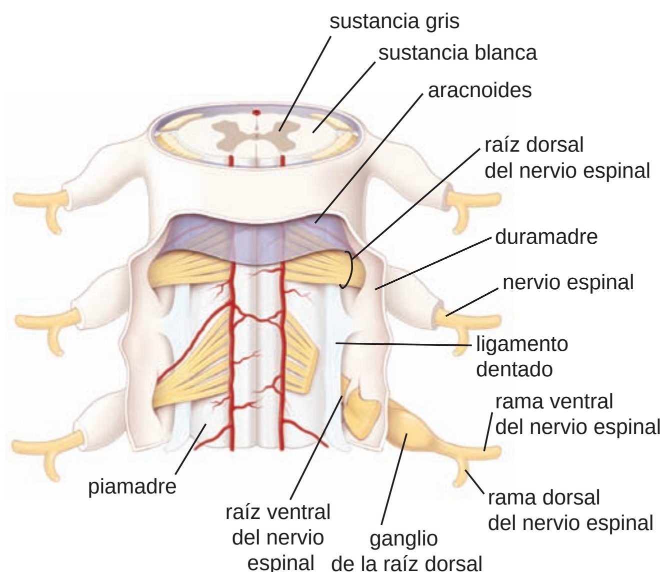


FIGURA 12-29 ▲ Vista posterior de la médula espinal con las meninges que la cubren. Cada nervio espinal se origina a partir de la médula espinal a través de raicillas, las que se juntan para formar raíces nerviosas dorsales (posteriores) y ventrales (anteriores). Estas raíces se unen para formar un nervio espinal que, después de un tiempo, se divide en ramas primarias ventrales (anteriores) más gruesas y dorsales (posteriores) más finas. Nótese la duramadre (la capa externa de las meninges) alrededor de la médula espinal y los nervios espinales emergentes. También es visible el ligamento dentado de la piamadre que fija la médula espinal a la pared del conducto espinal.

Las terminaciones nerviosas sensitivas con vainas de tejido conjuntivo se denominan **terminaciones encapsuladas**. Muchas terminaciones encapsuladas son mecanorreceptores ubicados en la piel y en las cápsulas articulares (bulbos terminales de Krause, corpúsculos de Ruffini, corpúsculos de Meissner y corpúsculos de Pacini) y se describen en el cap. 15, sistema tegumentario (pág. 546). Los **husos musculares** son terminaciones sensitivas encapsuladas que están en el sistema osteomuscular y se describen en el cap. 11, tejido muscular (pág. 357). Los órganos tendinosos de Golgi, que tienen un parentesco funcional con los anteriores, son receptores encapsulados de tensión que se encuentran en las uniones musculotendinosas.

 ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Si bien el SNA se presentó antes en este capítulo, aquí conviene describir algunas de las características sobresalientes de su organización y su distribución. El SNA se clasifica en tres divisiones:

- **División simpática**
- **División parasimpática**
- **División entérica**

El SNA controla y regula el medio interno del organismo.

El **SNA** es la parte del SNP que envía impulsos involuntarios hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y el epitelio glandular. Estos efectores son las unidades funcionales de los órganos que responden a la regulación del tejido nervioso. A veces se utiliza el término visceral para caracterizar el SNA y

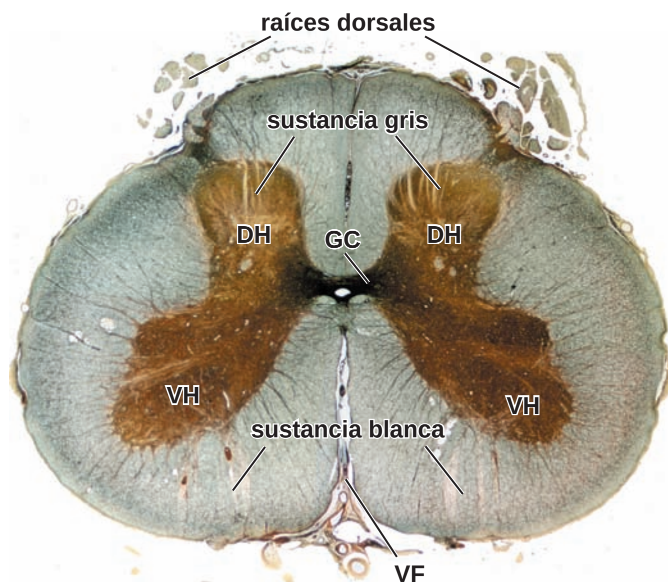


FIGURA 12-30 ▲ Corte transversal de la médula espinal humana. La fotomicrografía muestra un corte transversal por un nivel lumbar bajo (probablemente L4 a L5) de la médula espinal teñida por el método de impregnación argéntica de Bielschowsky. La médula espinal está organizada en una parte externa, la sustancia blanca, y una parte interna, la sustancia gris, que contiene somas neuronales y fibras nerviosas asociadas. La sustancia gris de la médula espinal aparece con una forma de mariposa. Las prominencias anteriores y posteriores se denominan *astas ventrales (VH)* y *astas dorsales (DH)*, respectivamente. Están conectadas por la comisura gris *(GC)*. La sustancia blanca contiene fibras nerviosas que forman tractos ascendentes y descendentes. La superficie externa de la médula espinal está rodeada por la piamadre. En este corte se ven vasos sanguíneos de la piamadre, la fisura ventral (*VF*) y algunas raíces dorsales de los nervios espinales. 5 X.

sus neuronas, las que se denominan **neuronas motoras (eferentes) viscerales**. Sin embargo, las neuronas motoras viscerales suelen estar acompañadas por las **neuronas sensitivas (aferentes) viscerales**, que transmiten dolor y reflejos desde los efectores viscerales (es decir, vasos sanguíneos, membranas mucosas y glándulas) hacia el SNC. Estas neuronas seudounipolares tienen la misma disposición que otras neuronas sensitivas; es decir, sus somas están ubicados en los ganglios sensitivos y poseen largos axones periféricos y centrales, como ya se describió. La principal diferencia de organización entre el flujo eferente de impulsos hacia el sistema osteomuscular (efectores somáticos) y el flujo eferente hacia el músculo liso, el músculo cardíaco y el epitelio glandular (efectores viscerales) es que una sola neurona transmite los impulsos desde el SNC hacia el efector somático, mientras que una cadena de dos neuronas transmite los impulsos desde el SNC hacia los efectores viscerales (fig. 12-24). Por ende, hay una estación sináptica en un ganglio autónomo situado fuera del SNC, en donde una neurona presináptica entra en contacto con neuronas postsinápticas. Cada neurona presináptica establece sinapsis con varias neuronas postsinápticas.

Divisiones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo

Las neuronas presinápticas de la división simpática están ubicadas en las porciones torácica y lumbar superior de la médula espinal.

Las **neuronas presinápticas** envían axones desde la médula espinal torácica y lumbar superior hacia los ganglios vertebrales y paravertebrales. Los **ganglios paravertebrales** en el **tronco simpático** contienen los somas de las neuronas efectoras postsinápticas de la **división simpática** (v. fig. 12-24 y 12-25).

Las neuronas presinápticas de la división parasimpática están ubicadas en el tronco encefálico y en la porción sacra de la médula espinal.

Las **neuronas parasimpáticas presinápticas** envían axones desde el tronco encefálico; es decir, desde el mesencéfalo, la protuberancia y la médula, y desde los segmentos sacros de la médula espinal (S2 a S4) hacia los **ganglios viscerales**. Los ganglios que están dentro o cerca de la pared de los órganos abdominales y pelvianos, y los ganglios motores viscerales de los nervios craneales III, VII, IX, y X contienen los somas de las neuronas efectoras postsinápticas de la **división parasimpática** (v. fig. 12-24 y 12-25).

Las divisiones simpática y parasimpática del SNA con frecuencia inervan los mismos órganos. En estos casos, las acciones de ambas divisiones suelen ser antagónicas. Por ejemplo,

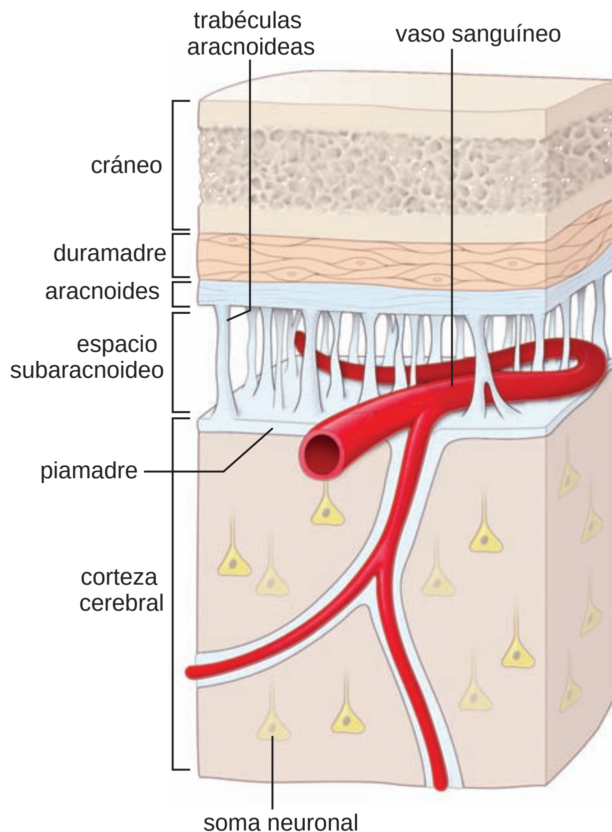


FIGURA 12-31 ▲ Representación esquemática de las meninges cerebrales. La capa externa, la duramadre, se une al hueso contiguo de la cavidad craneal (no se muestra en la figura). La capa interna, la piamadre, se adhiere a la superficie cerebral y sigue todos sus contornos. Nótese que la piamadre sigue las ramas de las arterias cerebrales a medida que entran en la corteza cerebral. La capa intermedia, la aracnoides, es adyacente pero no está unida a la duramadre. La aracnoides emite muchos cordones con forma de telaraña hacia la piamadre. Entre las aracnoides y la piamadre se ubica el espacio subaracnoideo que contiene líquido cefalorraquídeo. El espacio también contiene grandes vasos sanguíneos (arterias cerebrales) que envían ramas hacia la sustancia encefálica.

la estimulación simpática incrementa la frecuencia de contracción del músculo cardíaco, mientras que la estimulación parasimpática la reduce.

Muchas funciones del SNS son similares a las de la médula suprarrenal, una glándula endocrina. Esta similitud funcional se explica, en parte, por las relaciones evolutivas entre las células de la médula suprarrenal y las neuronas simpáticas postsinápticas. Ambas derivan de la cresta neural, son inervadas por las neuronas simpáticas presinápticas y producen agentes fisiológicamente activos con un parentesco muy cercano, EPI y NE. Una diferencia importante radica en que las neuronas simpáticas entregan el agente directamente al efector, mientras que las células de la médula suprarrenal lo hacen de un modo indirecto a través del torrente sanguíneo. La inervación de la médula suprarrenal puede ser una excepción a la regla que dice que la inervación autónoma consiste en dos cadenas neuronales desde el SNC hacia un efector, salvo que la célula medular suprarrenal sea considerada el equivalente funcional de la segunda neurona (en efecto, una neurona neurosecretora).

División entérica del sistema nervioso autónomo

La división entérica del SNA consiste en los ganglios y sus evaginaciones que inervan el tubo digestivo.

La **división entérica del SNA** consiste en un conjunto de neuronas y sus evaginaciones dentro de las paredes del tubo digestivo. Controla la movilidad (contracciones de la pared intestinal), las secreciones exocrinas y endocrinas y el flujo sanguíneo a través del tubo digestivo. También regula los procesos inmunitarios e inflamatorios.

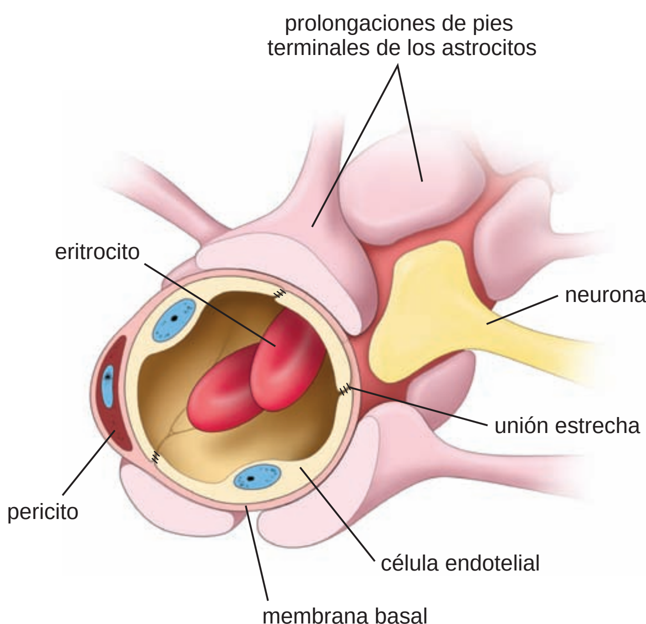


FIGURA 12-32 ▲ Representación esquemática de la barrera hematoencefálica. Este dibujo muestra la barrera hematoencefálica, que está compuesta por células endoteliales adheridas por uniones estrechas elaboradas y complejas, la membrana basal del endotelio y las evaginaciones de pies terminales de los astrocitos.

El sistema nervioso entérico puede funcionar en forma independiente del SNC y se considera el "**cerebro del intestino**". Sin embargo, la digestión requiere la comunicación entre las neuronas entéricas y el SNC, la que está dada por las fibras nerviosas parasimpáticas y simpáticas. Los enterorreceptores ubicados en el tubo digestivo proporcionan información sensitiva al SNC con respecto al estado de las funciones digestivas. Luego, el SNC coordina la estimulación simpática, que inhibe la secreción gastrointestinal, la atividad motora y la contracción de los esfínteres y vasos sanguíneos gastrointestinales, así como la estimulación parasimpática que produce las acciones opuestas. Las **interneuronas** integran la información desde las neuronas sensitivas y la transmiten a las neuronas motoras entéricas en la forma de reflejos. Por ejemplo, el reflejo gastrocólico se produce cuando la distención del estómago estimula la contracción de la musculatura del colon para desencadenar la defecación.

Los ganglios y las neuronas postsinápticas de la división entérica están localizados en la lámina propia, la mucosa muscular, la submucosa, la muscular externa y la subserosa del tubo digestivo desde el esófago hasta el ano (fig. 12-26). Dado que la división entérica no necesita los impulsos presinápticos del nervio vago ni de las eferencias sacras, el intestino continúa los movimientos peristálticos aún después de que el nervio vago o los nervios esplácnicos pelvianos son seccionados.

Las neuronas de la división entérica no están sustentadas por las células satélite ni por las células de Schwann; en cambio, las **células gliales entéricas**, que se parecen a los astrocitos, son las que les proporcionan sostén (v. pág. 404). Las células de la división entérica también son afectadas por las mismas alteraciones patológicas que pueden ocurrir en las neuronas del encéfalo. En las paredes del intestino grueso se han encontrados cuerpos de Lewy, asociados con la **enfermedad de Parkinson** (v. cuadro 12-1), así como placas amiloides y ovillos neurofibrilares, asociados con la **enfermedad de Alzheimer**. Este hallazgo puede conducir a la implementación de biopsias rectales de rutina para el diagnóstico precoz de estas enfermedades, ya que la biopsia de encéfalo es más compleja y riesgosa.

Resumen de la distribución autónoma

En las figuras 12-24 y 12-25 se resumen los orígenes y la distribución del SNA. El estudiante debe referirse a estas figuras al leer las secciones descriptivas. Debe notarse que los diagramas indican tanto la inervación par (parasimpática y simpática) común al SNA como las excepciones importantes a esta característica general.

Cabeza

- Las **eferencias presinápticas parasimpáticas** de la cabeza abandonan el encéfalo junto con los nervios craneales, como se indica en la figura 12-25, pero las vías son bastante complejas. Los somas neuronales también pueden encontrarse en estructuras diferentes de los ganglios mencionados en la tabla 12-1 y la figura 12-25 (p. ej., en la lengua). Estos son "ganglios terminales" que contienen los somas neuronales del sistema parasimpático.
- Las **eferencias presinápticas simpáticas** de la cabeza provienen de la región torácica de la médula espinal. Las

neuronas postsinápticas poseen sus somas en el ganglio cervical superior. Los axones abandonan el ganglio en una red nerviosa que rodea la pared de las arterias carótida interna y externa para formar los plexos nerviosos periarteriales. El plexo de la carótida interna y el plexo de la carótida externa siguen las ramas de las arterias carótidas para alcanzar su destino.

Tórax

- Las **eferencias presinápticas parasimpáticas** de las vísceras torácicas viajan a través del nervio vago (X). Las *neuronas postsinápticas* tienen sus somas en las paredes o en el parénquima de los órganos del tórax.
- Las **eferencias presinápticas simpáticas** de los órganos del tórax provienen de los segmentos torácicos superiores de la médula espinal. La mayoría de las *neuronas postsinápticas simpáticas* para el corazón están, sobre todo, en los ganglios cervicales. Sus axones forman los nervios cardíacos. Las *neuronas postsinápticas* para las otras vísceras torácicas están en los ganglios de la porción torácica del tronco simpático. Los axones viajan a través de los pequeños nervios esplácnicos desde el tronco simpático hasta los órganos dentro del tórax y forman los plexos pulmonar y esofágico.

Abdomen y Pelvis

- Las **eferencias presinápticas parasimpáticas** de las vísceras abdominales provienen de los nervios vago (X) y esplácnico. Las *neuronas postsinápticas* del sistema parasimpático para los órganos abdominopelvianos están en los ganglios terminales que, en su mayor parte, se ubican en las paredes de los mismos órganos, como los ganglios del plexo submucoso (de Meissner) y del plexo mientérico (de Auerbach) en el tubo digestivo. Estos ganglios son parte de la división entérica del SNA.
- Las **eferencias presinápticas simpáticas** de los órganos abdominopelvianos provienen del segmento torácico inferior y del segmento lumbar superior de la médula espinal. Estas fibras llegan a los ganglios prevertebrales a través de los nervios esplácnicos abdominopelvianos, que consisten en los nervios esplácnicos lumbares y torácicos mayor, menor e inferior. Las *neuronas postsinápticas* tienen

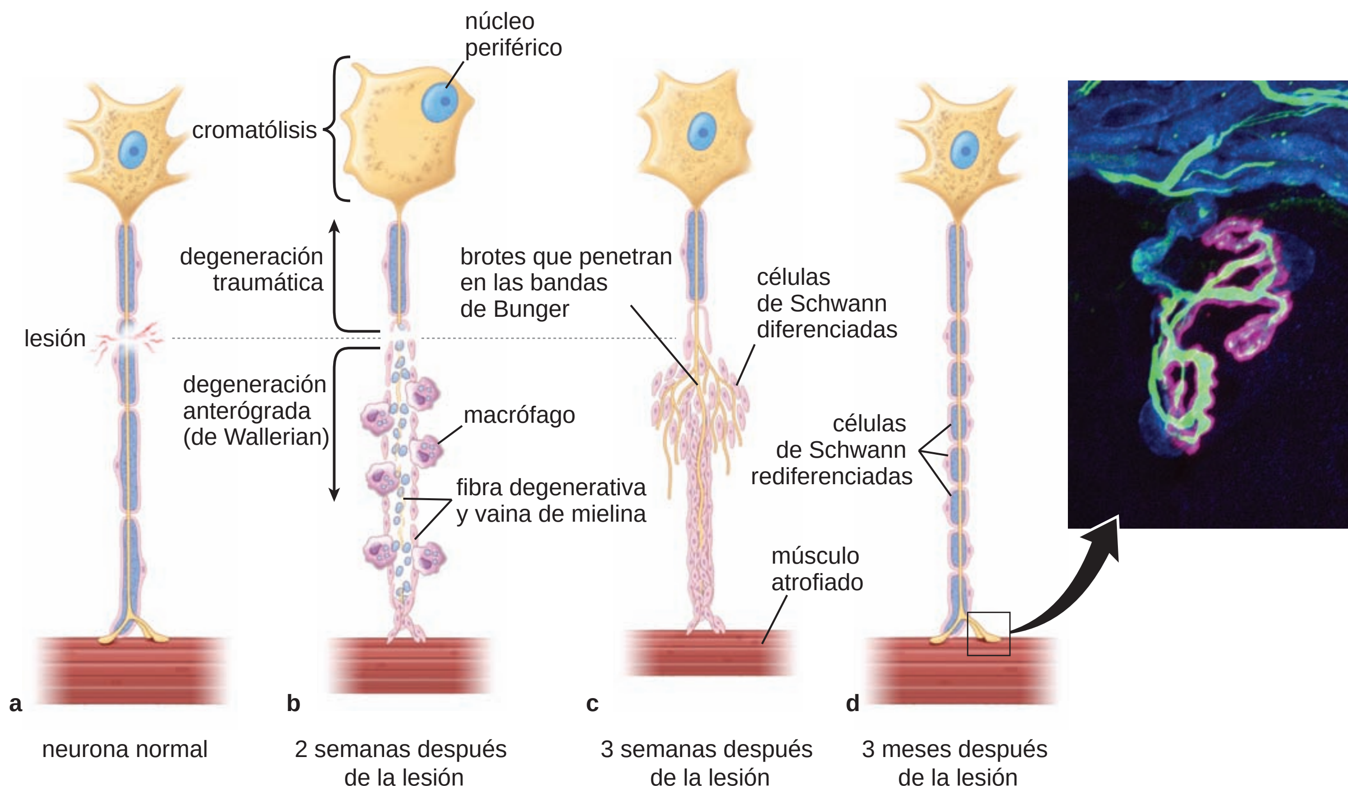


FIGURA 12-33 ▲ Respuesta de una fibra nerviosa a la lesión. a. Una fibra nerviosa normal en el momento de la lesión, con su soma neuronal y la célula efectora (músculo esquelético estriado). Nótese la posición de los núcleos neuronales y la cantidad y distribución de los corpúsculos de Nissl. **b.** Cuando la fibra se lesiona, el núcleo neuronal se desplaza hacia la periferia celular, y la cantidad de corpúsculos de Nissl se reduce en gran parte. La fibra nerviosa distal a la lesión se degenera junto con la vaina de mielina. Las células de Schwann se desdiferencian y proliferan y los detritos de mielina son fagocitados por macrófagos. **c.** Las células de Schwann forman los cordones celulares de Bunger que son penetrados por el brote axónico en crecimiento. El axón crece a un ritmo de 0,5 mm a 3 mm/d. Nótese que las fibras musculares muestran una atrofia pronunciada. **d.** Si el brote axónico en crecimiento alcanza la fibra muscular, la regeneración es exitosa y se desarrollan nuevas uniones neuromusculares. De ese modo, la función del músculo esquelético se restablece. **Recuadro.** Una imagen de inmunofluorescencia confocal de músculo esquelético murino reinervado. Los axones motores regenerados se tiñen de color *verde* debido a los neurofilamentos y las conexiones restablecidas con dos uniones neuromusculares se visualizan de color *rosa,* lo que refleja una tinción específica para los receptores postsinápticos de acetilcolina. Las células de Schwann se tiñen de azul con S100, que corresponde a una proteína fijadora de calcio específica de las células de Schwann. Los axones en proceso de regeneración se extendieron a lo largo de las células de Schwann, lo que los condujo a los sitios sinápticos originales en las fibras musculares. 640 X. (Gentileza del Dr. Young-Jin Son.)

la mayor parte de sus somas en los ganglios prevertebrales (v. fig. 12-24). Sólo las fibras presinápticas que terminan en las células en la médula de la glándula suprarrenal (adrenal) tienen su origen en los ganglios paravertebrales del tronco simpático. Las células medulares suprarrenales funcionan como un tipo especial de neurona postsináptica que libera neurotransmisores directamente hacia el torrente sanguíneo en lugar de hacerlo hacia la hendidura sináptica.

Miembros y pared del cuerpo

- Ni la pared corporal ni los miembros tienen eferencias parasimpáticas. Desde el punto de vista anatómico, la inervación autónoma en la pared del cuerpo es sólo simpática (v. fig. 12-24). Cada nervio espinal contiene fibras simpáticas postsinápticas, o sea eferentes viscerales amielínicos, de las neuronas cuyos somas se encuentran en los ganglios paravertebrales del tronco simpático. Para las glándulas sudoríparas, el neurotransmisor liberado por las neuronas "simpáticas" es la ACh en lugar de la NE habitual.



ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El **sistema nervioso central** está compuesto por el **encéfalo**, ubicado en la cavidad craneana y la **médula espinal**, ubicada en el conducto vertebral. El SNC está protegido por el cráneo y las vértebras y está rodeado por tres membranas de tejido conjuntivo denominadas **meninges**. El encéfalo y la médula

FIGURA 12-34 ▲ Representación esquemática de la respuesta a una lesión neuronal dentro de los sistemas nerviosos periférico y central. Las lesiones de las evaginaciones nerviosas (axones y dendritas) ambas en el SNP y el SNC inducen a la degeneración del axón y a la regeneración neuronal. Estos procesos involucran no sólo a las neuronas sino también a las células de soporte, como las células de Schwann y los oligodendrocitos y también a las células fagocíticas, como macrófagos y microglía. Las lesiones a los axones en el SNP conducen a su degeneración, la que se acompaña de mitosis y desdiferenciación de las células de Schwann e interrupción de la barrera hematoneural en toda la longitud del axón lesionado. Esto permite la infiltración masiva de los macrófagos derivados de monocitos, los que son responsables por el proceso de eliminación de mielina. La eliminación rápida de detritos de mielina permite la regeneración del axón y la consecuente restauración de la barrera hematoneural. En el SNC, la interrupción limitada de la barrera hematoencefálica restringe la infiltración de los macrófagos derivados de monocitos y desacelera drásticamente el proceso de eliminación de mielina. Además, la apoptosis de oligodendrocitos, una actividad fagocítica ineficiente de la microglia, y la formación de una cicatriz derivada de un astrocito conducen a la falla en la regeneración nerviosa en el SNC.

CUADRO 12-3 Correlación clínica: gliosis reactiva: formación de cicatrices en el sistema nervioso central

Cuando una región del SNC se lesiona, los astrocitos cercanos a la lesión, se activan. Se dividen y sufren una marcada hipertrofia con un incremento visible en la cantidad de sus evaginaciones citoplasmáticas. Con el tiempo, las evaginaciones se empaquetan en forma densa con los **filamentos intermedios de GFAP**. Finalmente, se forma tejido cicatrizal. Este proceso se denomina **gliosis reactiva**, mientras que la cicatriz permanente resultante recibe el nombre de **placa**. La gliosis reactiva varía ampliamente en duración, grado de hiperplasia y curso temporal de expresión de GFAP en la inmunotinción. Se han propuesto varios mecanismos biológicos para la inducción y mantenimiento de la gliosis reactiva. El tipo de célula glial que responde durante la gliosis reactiva depende de la estructura encefálica dañada. Además, la activación de la población de células de la microglia se produce casi de inmediato después de cualquier tipo de lesión en el SNC. Esta microglía reactiva migra hacia el sitio de la lesión y muestra una marcada actividad fagocítica. Sin embargo, su actividad fagocítica y su capacidad para eliminar los detritos de mielina es mucho menor que la de los macrófagos derivados de monocitos. La gliosis es una característica prominente de muchas enfermedades del SNC, que incluye apoplejía, daño neurotóxico, enfermedades genéticas, desmielinización inflamatoria y trastornos neurodegenerativos, como la esclerosis múltiple. La mayor parte de la investigación sobre la regeneración del SNC está enfocada en la prevención o inhibición de la formación de cicatrices gliales.

espinal flotan esencialmente en el líquido cefalorraquídeo que ocupa el espacio entre las dos capas meníngeas internas. El encéfalo, además, se subdivide en **cerebro**, **cerebelo** y **tronco encefálico**, que se continúa con la médula espinal.

En el cerebro, la sustancia gris forma una cubierta externa o corteza mientras que la sustancia blanca forma un centro interno o médula.

La **corteza cerebral** que forma la capa más externa del encéfalo, contiene somas neuronales, axones, dendritas y células de la glía central y es el sitio donde se producen las sinapsis. En un cerebro disecado en fresco, la corteza cerebral tiene un color gris, que recibe el nombre de **sustancia gris**. Además de hallarse en la corteza, la sustancia gris también se encuentra en forma de islotes, denominados **núcleos**, en la profundidad del cerebro y del cerebelo.

La **sustancia blanca** contiene sólo axones de neuronas, además de las células gliales y los vasos sanguíneos asociados (los axones en preparados frescos tienen un aspecto blanquecino). Estos axones viajan de una parte a otra del sistema nervioso. Si bien muchos de los axones que van hacia una región específica o vuelven de ella se agrupan en fascículos que están relacionados funcionalmente y se denominan **tractos**, éstos no presentan límites definidos. Para identificar un tracto en la sustancia blanca del SNC es necesario un procedimiento especial, como la destrucción de los somas que proveen fibras al tracto en cuestión. Las fibras dañadas pueden detectarse con el uso de métodos de tinción o marcaje adecuados y después rastrearse. Aun en la médula espinal, donde el agrupamiento de tractos es más pronunciado, no existen límites nítidos entre los tractos contiguos.

Células de la sustancia gris

Los tipos de somas encontrados en la sustancia gris varían según la parte del encéfalo o de la médula espinal que se examine.

Cada región funcional de la sustancia gris tiene una variedad característica de somas asociados con una red de evaginaciones axonales, dendríticas y gliales.

La red de evaginaciones axonales, dendríticas y gliales asociadas con la sustancia gris, se denomina **neurópilo**. La organización del neurópilo no puede demostrarse en cortes teñidos con H&E. Es necesario utilizar métodos diferentes del histológico con H&E para descifrar la citoarquitectura de la sustancia gris (lámina 29, pág. 431).

Si bien los programas histológicos generales suelen no incluir las disposiciones reales de las neuronas en el SNC, la presentación de dos ejemplos contribuirá a una mejor apreciación de los cortes teñidos con H&E que los estudiantes suelen examinar. Estos ejemplos son una región de la corteza cerebral (fig. 12-27) y una región de la corteza cerebelosa (fig. 12-28), respectivamente.

El **tronco encefálico** no tiene una separación clara en regiones de sustancia gris y sustancia blanca. No obstante, los núcleos de los nervios craneales ubicados en el tronco encefálico aparecen como islotes rodeados por tractos de sustancia blanca más o menos definidos. Los núcleos contienen somas de las neuronas motoras de los nervios craneales y son los equivalentes morfológicos y funcionales de las astas anteriores de la médula espinal. En otros sitios en el tronco encefálico, como en la **formación reticular**, la distinción entre sustancia blanca y sustancia gris es aún menos evidente.

Organización de la médula espinal

La **médula espinal** es una estructura cilíndrica aplanada que está en continuidad directa con el tronco encefálico. Está dividida en 31 segmentos (8 cervicales, 12 torácicos, 5 lumbares, 5 sacros y 1 coccígeo) y cada segmento está conectado a un par de **nervios espinales**. Cada nervio espinal se une a su segmento correspondiente de la médula por varias raicillas agrupadas como raíces dorsales (posteriores) o ventrales (anteriores) (fig. 12-29; v. también fig. 12-3).

En un corte transversal, la médula espinal exhibe una sustancia interna con forma de mariposa pardo grisácea, **la sus-**

tancia gris, que rodea el **conducto central**, y una sustancia periférica blanquecina, la **sustancia blanca** (fig. 12-30). La sustancia blanca (v. fig. 12-3) contiene sólo rastros de axones mielínicos y amielínicos que transcurren desde y hacia otras partes de la médula espinal y desde y hacia el encéfalo.

La **sustancia gris** contiene los somas neuronales y sus dendritas, junto con axones y células de la glía central (lámina 31, pág. 435). Los grupos de somas neuronalesb en la sustancia gris que están relacionados funcionalmente, se denominan **núcleos**. En este contexto, el término *núcleo* significa un cúmulo o grupo de somas neuronales además de fibras y glía. Los núcleos del SNC son equivalentes morfológicos y funcionales de los ganglios en el SNP. Las sinapsis ocurren sólo en la sustancia gris.

Los somas de las neuronas motoras que inervan el músculo estriado se ubican en el asta ventral (anterior) de la sustancia gris.

Las **neuronas motoras ventrales**, también llamadas **células de las astas anteriores**, son grandes células basófilas de fácil identificación en los preparados histológicos de rutina (v. fig. 12-30 y lámina 31, pág. 435). Dado que la neurona motora conduce impulsos hacia afuera del SNC, es una neurona eferente.

El axón de una neurona motora abandona la médula espinal, atraviesa la raíz ventral (anterior), se convierte en un componente del nervio espinal de ese segmento y, como tal, se dirige hacia el músculo. El axón es mielínico excepto en su origen y en su terminación. Cerca de la célula muscular, el axón se divide en muchas ramas terminales que forman las uniones neuromusculares (v. pág. 354).

Los somas de las neuronas sensitivas se localizan en los ganglios ubicados en la raíz dorsal del nervio espinal.

Las neuronas sensitivas en los ganglios de la raíz dorsal son seudounipolares (lámina 27, pág. 427). Tienen una sola prolongación que se bifurca en un segmento periférico que trae información desde la periferia hacia el soma neuronal y en un segmento central que lleva información desde el soma neuronal hacia la sustancia gris de la médula espinal. Dado que la neurona sensitiva conduce impulsos hacia el SNC, es una *neurona aferente*. Los impulsos se generan en las arborizaciones receptoras terminales del segmento periférico.

Tejido conjuntivo del sistema nervioso central

Tres membranas secuenciales de tejido conjuntivo, las **meninges,** cubren al encéfalo y la médula espinal.

- La **duramadre** es la capa más externa.
- La **aracnoides** es una capa que se ubica debajo de la dura madre.
- La **piamadre** es una delicada capa que está en contacto directo con la superficie del encéfalo y de la médula espinal.

Puesto que la aracnoides y la piamadre derivan de la capa simple de mesénquima que rodea el encéfalo en desarrollo, comúnmente se las conoce como **pia-aracnoides**. En los adultos, la piamadre corresponde a la hoja visceral y la aracnoides a la hoja parietal de la misma capa. Este origen común de la pia-aracnoides se torna obvio en las meninges del adulto, en donde una gran cantidad de bandas de tejido conjuntivo (cordones aracnoides) pasan entre la piamadre y la aracnoides.

La duramadre es una lámina relativamente gruesa de tejido conjuntivo denso.

En la cavidad craneal, la capa gruesa de tejido conjuntivo que forma la dura mater *(lat. dura madre)* es continua en su superficie externa con el periostio del cráneo. Dentro de la **duramadre** hay espacios revestidos por el endotelio (y reforzados por el periostio y la duramadre) que actúan como conductos principales para la sangre que regresa del encéfalo. Estos **senos venosos (durales)** reciben sangre de las principales venas cerebrales y la transportan hacia las venas yugulares internas.

Las extensiones laminares de la superficie interna de la duramadre forman tabiques entre partes del encéfalo, sostienen esas partes dentro de la cavidad craneal y llevan la aracnoides hasta alguna de las regiones encefálicas más profundas. En el conducto espinal, las vértebras tienen su propio periostio, y la duramadre forma un tubo separado alrededor de la médula espinal (v. fig. 12-29).

La aracnoides es una lámina delicada de tejido conjuntivo adyacente a la superficie interna de la duramadre.

La **aracnoides** limita con la superficie interna de la duramadre y extiende **cordones aracnoides** hacia la piamadre en la superficie del encéfalo y la médula espinal. Los cordones en forma de red de la aracnoides, le dan su nombre a este tejido *(gr. parecido a la telaraña).* Los cordones están compuestas por hebras de tejido conjuntivo laxo con fibroblastos alargados. Este espacio que cruzan estos cordones es el **espacio subaracnoideo**; es el que contiene el **líquido cefalorraquídeo** (fig. 12-31).

La piamadre está en contacto directo con la superficie del encéfalo y de la médula espinal.

La **piamadre** *(lat. pia mater = tierna madre)* también es una delicada capa de tejido conjuntivo. Está en contacto directo con la superficie del encéfalo y de la médula espinal y es continua con la vaina de tejido conjuntivo perivascular de los vasos sanguíneos encefálicos y medulares. Ambas superficies de la aracnoides, la superficie interna de la piamadre y los cordones, están tapizadas con una fina capa epitelial escamosa. Tanto la aracnoides como la piamadre se fusionan alrededor de los orificios de salida para los nervios craneales y espinales en la duramadre.

Barrera hematoencefálica

La barrera hematoencefálica protege al SNC de las concentraciones fluctuantes de electrolitos, hormonas y metabolitos celulares que circulan en los vasos sanguíneos.

La observación hace más de 100 años de que los colorantes vitales inyectados en el torrente sanguíneo pueden penetrar y teñir casi todos los órganos excepto el encéfalo, proporcionó la primera descripción de la **barrera hematoencefálica**. En época más reciente, los avances en las técnicas de microscopía y biología molecular han permitido identificar la ubicación precisa de esta barrera única y el papel de las células endoteliales en el transporte de sustancias esenciales hacia el tejido encefálico.

La barrera hematoencefálica se desarrolla temprano en el embrión a través de una interacción entre los astrocitos de la glía y las células endoteliales capilares. La barrera es creada

en gran parte por las intrincadas **uniones estrechas** entre las **células endoteliales** que forman capilares de tipo continuo. Los estudios realizados con el MET en los que se utilizaron trazadores opacos a los electrones, muestran que hay uniones estrechas complejas entre las células endoteliales. Desde el punto de vitas morfológico, estas uniones se parecen más a las uniones estrechas epiteliales que a las uniones estrechas presentes entre otras células endoteliales. Además, los estudios con el MET demuestran una estrecha asociación de los astrocitos y sus evaginaciones de pies perivasculares con la **lámina basal endotelial** (fig. 12-32). Las uniones estrechas eliminan las brechas entre las células endoteliales y evitan la difusión simple de los solutos y el líquido hacia el tejido nervioso. Los indicios indican que la integridad de las uniones estrechas de la barrera hematoencefálica depende del funcionamiento normal de los **astrocitos** asociados. En varios trastornos encefálicos, la barrera hematoencefálica pierde efectividad. En el examen de tejido encefálico en estas enfermedades con el MET, se comprueba una desaparición de las uniones estrechas así como alteraciones en la morfología de los astrocitos. Otros datos experimentales indican que los astrocitos liberan factores solubles que incrementan las propiedades de la barrera y el contenido proteico de la unión estrecha.

La barrera hematoencefálica restringe el pasaje de ciertos iones y sustancias desde el torrente sanguíneo hacia los tejidos del SNC.

La presencia de sólo unas pocas vesículas pequeñas indica que la pinocitosis a través de las células endoteliales del encéfalo está muy restringida. Las sustancias con un peso molecular superior a **500 Da**, en general, no pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Muchas moléculas que son necesarias para la integridad neuronal, entran y salen de los capilares sanguíneos a través de las células endoteliales. Por lo tanto, el O_2 y el CO_2, al igual que ciertas moléculas liposolubles (p. ej., etanol y hormonas esteroides), penetran la célula endotelial con facilidad y se desplazan libremente entre la sangre y el líquido extracelular del SNC. Debido a la gran permeabilidad al K^+ de la membrana neuronal, las neuronas son particularmente sensibles a los cambios en la concentración del K^+ extracelular. Como ya se describió, los astrocitos tienen a su cargo la amortiguación de la concentración de K^+ en el líquido extracelular encefálico (pág. 412). Son asistidos por las células endoteliales de la barrera hematoencefálica que limitan con eficacia el desplazamiento del K^+ hacia el líquido extracelular del SNC.

Las sustancias que logran atravesar la pared capilar son transportadas en forma activa por endocitosis mediada por receptores específicos. Por ejemplo, glucosa (de la cual depende la neurona casi en forma exclusiva para la obtención de energía), aminoácidos, nucleósidos y vitaminas son transportadas en forma activa por proteínas transportadoras transmembrana específicas. La permeabilidad de la barrera hematoencefálica a estas macromoléculas se atribuye al nivel de expresión de las proteínas transportadoras específicas en la superficie de la célula endotelial.

Otras varias proteínas que residen dentro de la membrana plasmática de las células endoteliales, protegen el encéfalo porque metabolizan ciertas moléculas, como fármacos y proteínas extrañas, y les impiden atravesar la barrera. Por ejemplo, la l-dopa (levodopa), el precursor de los neuromediadores dopamina y noradrenalina, atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Sin embargo, la **dopamina** formada a partir de la descarboxilación de la l-dopa en las células endoteliales no puede atravesar la barrera y está restringida del SNC. En este caso, la barrera hematoencefálica regula la concentración de l-dopa en el encéfalo. Desde el punto de vista clínico, esta restricción explica por qué para el tratamiento de la insuficiencia de dopamina (p. ej., enfermedad de Parkinson) se administra l-dopa en lugar de dopamina.

Estudios recientes indican que los pies perivasculares de los astrocitos también cumplen un papel importante en el mantenimiento de la **homeostasis del agua** en el tejido encefálico. Los conductos acuosos (acuaporina AQP4), en los cuales el agua atraviesa la barrera hematoencefálica, se encuentran en las evaginaciones de pies pervivasculares. En estados patológicos, como el edema cerebral, estos conductos desempeñan un papel clave en el restablecimiento del equilibrio osmótico en el encéfalo.

Las estructuras de la línea media que bordean el tercer y cuarto ventrículo son regiones únicas del encéfalo que se encuentran fuera de la barrera hematoencefálica.

Algunas partes del SNC, sin embargo, no se encuentran aisladas de las sustancias transportadas en el torrente sanguíneo. La barrera es ineficaz o inexistente en los sitios ubicados a lo largo del tercer y del cuarto ventrículo del encéfalo, los que se denominan en forma conjunta **órganos periventriculares**. Los órganos periventriculares comprenden la glándula pineal, la eminencia media, el órgano subfornical, el área postrema, el órgano subcomisural, el órgano vascular de la lámina terminal y el lóbulo posterior de la hipófisis. Es probable que estas regiones de barrera insuficiente participen en la verificación de las sustancias circulantes en la sangre que normalmente son excluidas por la barrera hematoencefálica y, luego, en la entrega de información acerca de estas sustancias al SNC. Los órganos periventriculares son importantes para la regulación de la homeostasis del líquido corporal y para el control de la actividad neurosecretora del sistema nervioso. Algunos investigadores los describen como las “ventanas del encéfalo” dentro del sistema neurohumoral central.



RESPUESTA DE LAS NEURONAS A LA AGRESIÓN

La lesión neuronal induce una secuencia compleja de acontecimientos denominados **degeneración axónal** y **regeneración nerviosa**. Las neuronas, las células de Schwann, los oligodendrocitos, los macrófagos y la microglia intervienen en estas respuestas. A diferencia de lo que ocurre en el SNP, en el cual los axones lesionados se regeneran con rapidez, los axones interrumpidos en el SNC con frecuencia no pueden regenerarse. Es probable que esta diferencia notable se relacione con la incapacidad de los oligodendrocitos y las células de la microglía de fagocitar rápidamente los detritos mielínicos y la restricción de grandes cantidades de macrófagos migratorios por la barrera hematoencefálica. Debido a que los residuos de mielina contienen varios inhibidores de la regeneración de axones, su eliminación es indispensable para que la regeneración progrese.

Degeneración

La porción de una fibra nerviosa distal al sitio de lesión se degenera debido a la interrupción del transporte axonal.

La degeneración de un axón, distal al sitio de una lesión, se denomina **degeneración anterógrada (walleriana)** (fig. 12-33a y b). El primer signo de lesión, que ocurre de 8 a 24 horas después de que el axón se daña, es la tumefacción axonal seguida por su desintegración. Esto conduce a la degradación del citoesqueleto axonal. Los microtúbulos, los neurofilamentos y otros componentes del citoesqueleto se desarman, lo que produce la fragmentación del axón. Este proceso es conocido como la **desintegración granular del citoesqueleto axonal**. En el SNP, la pérdida del contacto con el axón causa la desdiferenciación de las células de Schwann y la degradación de la vaina de mielina que lo rodeaba. Las células de Schwann inhiben la expresión de proteínas específicas de mielina (v. pág. 399) y al mismo tiempo estimulan y secretan varios **factores de crecimiento gliales (GGF)**, miembros de una familia de neurregulinas asociadas al axón y de estimuladores poderosos de la proliferación. Bajo la acción de los GGF, las **células de Schwann** sufren mitosis y se disponen en hileras a lo largo de sus láminas externas. Dado que las evaginaciones axónicas distales al sitio de la lesión se han eliminado por fagocitosis, la disposición lineal de las láminas externas de las células de Schwann forma un largo tubo con una luz vacía (fig. 12-33b). En el SNC, la supervivencia de los oligodendrocitos depende de señales de los axones. A diferencia de lo que ocurre con las células de Schwann, si los oligodendrocitos pierden contacto con los axones responden con la activación del proceso de muerte celular programada (apoptosis).

Las células más importantes en la eliminación de los detritos de mielina del sitio de la lesión nerviosa son los macrófagos derivados de monocitos.

En el SNP, aún antes del arribo de las células fagocíticas al sitio de la lesión nerviosa, las células de Schwann inician la eliminación de los detritos mielínicos. Estudios recientes confirman que los **macrófagos residentes** (normalmente presentes en pequeñas cantidades en los nervios periféricos) se activan después de una lesión nerviosa. Estas células migran hacia el sitio de la lesión, proliferan y después fagocitan los detritos de mielina.

La eliminación eficaz de los detritos de mielina en el SNP se atribuye al reclutamiento masivo de **macrófagos derivados de monocitos** que migran desde los vasos sanguíneos e infiltran las inmediaciones de la lesión nerviosa (fig. 12-34). Cuando un axón se lesiona, la barrera hematoencefálica (v. pág. 422) se interrumpe a lo largo de toda la longitud del axón dañado, lo cual permite la entrada de estas células al sitio de la lesión. La presencia de gran cantidad de macrófagos derivados de monocitos acelera el proceso de eliminación de mielina, que en los nervios periféricos suele completarse en dos semanas.

En el SNC, la eliminación ineficaz de los detritos de mielina debido al acceso limitado de los macrófagos derivados de monocitos, la actividad fagocítica ineficiente de la microglía y la formación cicatrizal de origen astrocítico, restringen gravemente la regeneración nerviosa.

Una diferencia clave en la **respuesta del SNC a una lesión axonal** se relaciona con el hecho de que la barrera hematoencefálica (v. pág. 423) se interrumpe sólo en el sitio de la lesión y no en toda la longitud del axón lesionado (v. fig. 12-34). Esto limita la infiltración del SNC por los macrófagos derivados de monocitos y reduce en forma drástica el proceso de eliminación de mielina, que puede tardar meses o incluso años. Si bien la cantidad de células de la microglía se incrementa en los sitios del SNC lesionados, esta **microglía reactiva** no poseen las capacidades fagocíticas completamente desarrollada de los macrófagos migrantes. La **eliminación ineficaz de detritos de mielina** es un factor importante en el fracaso de la regeneración nerviosa en el SNC. Otro factor que afecta la regeneración nerviosa es la formación de una **cicatriz glial (de origen astrocítico)** que llena el espacio vacío dejado por los axones degenerados. La formación de cicatrices se comenta en el cuadro 12-3.

La degeneración traumática ocurre en el segmento proximal del nervio lesionado.

Parte de la degeneración retrógrada también ocurre en el axón próximal y se denomina **degeneración traumática**. Este proceso parece ser histológicamente similar a la degeneración anterógrada (walleriana). La magnitud de la degeneración traumática depende de la gravedad de la lesión y por lo general se extiende a lo largo de uno o unos pocos segmentos internodales. En ocasiones, la degeneración traumática se extiende proximalmente por más de unos pocos nódulos de Ranvier y pueden provocar la muerte del soma neuronal. Cuando una fibra motora se corta, el músculo inervado por esa fibra sufre atrofia (fig. 12-33c).

La transmisión retrógrada de señales hacia el soma neuronal de un nervio lesionado, produce un cambio en la expresión génica que inicia la reorganización del citoplasma perinuclear.

La lesión axónica también inicia la transmisión retrógrada de señales hacia el soma neuronal, lo que conduce a la estimulación de un gen llamado **C-jun**. El factor de transcripción C-jun participa en las etapas tanto iniciales como avanzadas de la regeneración nerviosa. La reorganización de los orgánulos y del citoplasma perinuclear comienza a los pocos días. El soma de la neurona lesionada crece y su núcleo se desplaza periféricamente. Al principio, los corpúsculos de Nissl desaparecen del centro de la neurona y se desplazan hacia la periferia en un proceso denominado **cromatólisis**. La cromatólisis se observa por primera vez de 1 a 2 días después de la lesión y alcanza su pico alrededor de 2 semanas (v. fig. 12-33b). Los cambios en el soma neuronal son proporcionales a la cantidad de axoplasma destruido por la lesión. Una gran pérdida de axoplasma puede conducir a la muerte de la célula.

Antes del desarrollo de técnicas modernas de rastreo de colorantes y radioisótopos, la degeneración walleriana y la cromatólisis se utilizaban como instrumentos de investigación. Estos instrumentos permitían a los investigadores identificar las vías y los destinos de los axones y la ubicación de los somas neuronales en nervios lesionados en forma experimental.

Regeneración

En el SNP, las células de Schwann se dividen y forman bandas celulares que atraviesan la cicatriz neoformada y dirigen el crecimiento de las evaginaciones nerviosas nuevas.

Como ya se mencionó, la división de las células de Schwann desdiferenciadas es el primer paso en la regeneración de un nervio periférico seccionado o aplastado. Al principio, estas células se organizan en una serie de cilindros denominados **tubos endoneurales**. La eliminación de los detritos axónicos y mielínicos desde el interior de los tubos determina finalmente su colapso. Las células de Schwann en proceso de proliferación se organizan en bandas celulares que parecen columnas longitudinales denominadas **bandas de Bungner.** Las bandas celulares guían el crecimiento de nuevas evaginaciones nerviosas (**neuritas** o **brotes**) de los axones en regeneración. Una vez que las bandas están en su lugar, grandes cantidades de brotes comienzan a crecer desde el muñón proximal (v. fig. 12-33c). Un **cono de crecimiento** se desarrolla en la porción distal de cada brote que está compuesto por filipodios con abundancia de filamentos de actina. Los extremos de los filipodios establecen una dirección para el avance del cono de crecimiento. Interactúan preferentemente con proteínas de la matriz extracelular, como la fibronectina y la laminina encontrada dentro de la lámina externa de la célula de Schwann. Por lo tanto, si un brote se asocia con una banda de Bungner, se regenera entre las capas de la lámina externa de la célula de Schwann. Este brote crecerá a lo largo de la banda a una velocidad de 3 mm por día. Si bien muchos brotes nuevos no establecen contacto con bandas celulares y se degeneran, su gran cantidad incrementa la probabilidad de restablecer conexiones sensitivas y motoras. Después de atravesar el sitio de la lesión, los brotes ingresan en las bandas celulares sobrevivientes en el muñón distal. Estas bandas, entonces, guían a las neuritas a su destino, al tiempo que les proporcionan un ambiente adecuado para el crecimiento continuo (fig. 12-33d). La regeneración axonal conduce a la rediferenciación de la célula de Schwann, la que ocurre en dirección que va de proximal a distal. Las células de Schwann rediferenciadas estimulan los genes para las proteínas específicas de mielina e inhiben el C-jun.

Si se restablece el contacto físico entre una neurona motora y su músculo, la función suele recuperarse.

Las técnicas microquirúrgicas que restablecen con rapidez la aposición estrecha entre los extremos de corte de nervio y vasos sanguíneos han convertido la reimplantación de miembros y dedos cortados, con el consiguiente restablecimiento de la función, en un procedimiento relativamente común. Si los brotes axónicos no restablecen contacto con las células de Schwann adecuadas, entonces los brotes crecen de forma desorganizada, lo que produce una masa de evaginaciones axónicas enmarañadas conocidas como **neuroma traumático** o *neuroma de amputación*. Desde el punto de vista clínico, el neuroma traumático aparece como un nódulo de movimiento libre en el sitio de la lesión nerviosa y se caracteriza por dolor, en particular a la palpación. El neuroma traumático del nervio motor lesionado impide la reinervación del músculo afectado.

Puntos esenciales
Tejido nervioso



GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO

- El **sistema nervioso** permite que el organismo responda a los cambios en el ambiente externo y controla las funciones de los órganos y sistemas internos.
- Desde el punto de vista anatómico, el sistema nervioso se divide en el **sistema nervioso central** (SNC; encéfalo y médula espinal) y el **sistema nervioso periférico** (PNS; nervios craneales y periféricos y ganglios).
- Desde el punto de vista funcional, el sistema nervioso se clasifica en **sistema nervioso somático** (SNS; bajo control voluntario consciente) y **sistema nervioso autónomo** (SNA; bajo control involuntario).
- El SNA además se subdivide en **divisiones simpáticas**, **parasimpáticas**, y **entéricas**. La división entérica inerva tubo digestivo y regula la función de los órganos internos por la inervación de las células del músculo liso y del músculo cardíaco así como del epitelio glandular.

CÉLULAS DE SOSTÉN DEL SISTEMA NERVIOSO: LA GLÍA

- La **glía periférica** comprende las células de Schwann y las células satélites.
- En los nervios **mielinizados**, las **células de Schwann** producen la **vaina de mielina** desde las capas compactadas de sus propias membranas celulares que se enrollan en forma concéntrica alrededor de la prolongación de la neurona.
- La región donde se encuentran dos células de Schwann adyacentes se denomina **nódulo de Ranvier** y es el sitio donde el impulso eléctrico se regenera por la propagación a alta velocidad a lo largo del axón.
- En los nervios **amielínicos**, las evaginaciones nerviosas son envueltas en el citoplasma de las células de Schwann.
- Las **células satélites** mantienen un medio controlado alrededor de los somas neuronales en los ganglios del SNP.
- Hay cuatro tipos de **glía central: astrocitos** (proporcionan sostén físico y metabólico a las neuronas del SNC), **oligodendrocitos** (producen y mantienen la vaina de mielina en el SNC), **microglía** (posee propiedades fagocíticas y media reacciones neuroinmunitarias) y **ependimocitos** (revisten los ventrículos del encéfalo y el conducto espinal).

NEURONAS

- El **tejido nervioso** está compuesto por dos tipos principales de células: las **neuronas** (células especializadas que conducen impulsos) y las **células de sostén** (células no conductoras en estrecha proximidad con las neuronas y sus evaginaciones).
- La neurona es la unidad estructural y funcional del sistema nervioso.
- Las **neuronas** no se dividen; no obstante, en ciertas regiones del encéfalo las **células madre neurales** pueden dividirse y diferenciarse en nuevas neuronas.
- Las neuronas se agrupan en tres categorías: **neuronas sensitivas** (transmiten impulsos desde los receptores hacia el SNC), **neuronas motoras** (transportan impulsos desde el SNC o los ganglios a las células efectoras) e **interneuronas** (encargadas de la comunicación entre las neuronas sensitivas y motoras).
- Cada neurona está compuesta por un **soma** o **pericarion** (que contiene el núcleo, los corpúsculos de Nissl y otros orgánulos), un **axón** (a menudo la prolongación más larga, que transmite impulsos desde el soma neuronal) y varias **dendritas** (evaginaciones más cortas que transmiten impulsos hacia el soma neuronal).
- Las neuronas se comunican con otras neuronas y con células efectoras mediante uniones especializadas denominadas **sinapsis**.
- El tipo más común de sinapsis es la **sinapsis química**, en la cual se liberan neurotransmisores desde una neurona presináptica que se unen a los receptores localizados en la neurona postsináptica (o célula diana).
- Las **sinapsis eléctricas** son las menos comunes y están representadas por las **uniones de hendidura**.
- Una **sinapsis química** contiene un **elemento sináptico** (lleno de vesículas sinápticas que contienen neurotransmisores), una **hendidura sináptica** (que separa la neurona presináptica de la neurona postsináptica) y una **membrana postsináptica** (que contiene receptores para el neurotransmisor).
- La estructura química de un **neurotransmisor** determina una respuesta **excitadora** (p. ej., acetilcolina, glutamina) o **inhibidora** (p. ej., GABA, glicina) desde la membrana postsináptica.

ORIGEN DE LAS CÉLULAS DE TEJIDO NERVIOSO

- Las neuronas y la glía central (excepto las células microgliales) son derivados de las células neuroectodérmicas del **tubo neural**.
- Las células ganglionares del SNP y la glía periférica son derivados de la **cresta neural**.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

- El SNP está compuesto por **nervios periféricos** con terminaciones nerviosas especializadas (sinapsis) y **ganglios** que contienen los somas neuronales.
- Los **somas de las neuronas motoras** del SNP se ubican en el SNC y los **somas de las neuronas sensitivas** se ubican en los ganglios de la raíz dorsal.
- Las fibras nerviosas individuales se mantienen juntas mediante el tejido conjuntivo organizado en el **endoneuro** (que rodea cada fibra nerviosa individual y la células de Schwann asociadas), el **perineuro** (que rodea cada fascículo nervioso) y el **epineuro** (que rodea un nervio periférico y completa los espacios entre los fascículos nerviosos).
- Las **células perineurales** están conectadas por uniones estrechas y contribuyen a la formación de la **barrera hematoencefálica**.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- El SNC está compuesto por el **encéfalo** y la **médula espinal**. Está protegido por el cráneo y las vértebras y está rodeado por tres membranas de tejido conjuntivo denominadas **meninges** (**duramadre**, **aracnoides** y **piamadre**).
- El **líquido cefalorraquídeo (CSF)** producido por los plexos coroideos en los ventrículos encefálicos ocupa el **espacio subaracnoideo**, el cual se ubica entre la aracnoides y la piamadre. El CSF rodea y protege al SNC dentro de la cavidad craneal y de la columna vertebral.
- En el encéfalo, la **sustancia gris** forma una capa externa de la corteza cerebral, mientras que la **sustancia blanca** forma el núcleo interno que está compuesto por axones, asociados con células gliales y vasos sanguíneos.
- En la **médula espinal**, la sustancia gris exhibe una sustancia interna con forma de mariposa, mientras que la sustancia blanca ocupa la periferia.
- La **corteza cerebral** contiene los somas neuronales, los axones, las dendritas y las células de la glía central.
- La **barrera hematoencefálica** protege el SNC de las concentraciones fluctuantes de electrolitos, hormonas y metabolitos tisulares que circulan en la sangre.

ORGANIZACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

- El **SNA** controla y regula el medio interno del organismo. Sus vías neurales están organizadas en una cadena de dos neuronas (**neuronas presináptica** y **postsináptica**) que transmiten impulsos desde el SNC a los efectores viscerales.
- El SNA se subdivide en divisiones simpática, parasimpática y entérica.
- Las **neuronas presinápticas** de la **división simpática** se ubican en las porciones torácica y lumbar de la médula espinal, mientras que las **neuronas presinápticas** de la **división parasimpática** se ubican en el tronco encefálico y en la médula espinal sacra.
- La **división entérica** del SNA está compuesta por los ganglios y sus evaginaciones que inervan al tubo digestivo.

RESPUESTA DE LAS NEURONAS A LA AGRESIÓN

- Los axones lesionados en el SNP a menudo se regeneran, mientras que los axones seccionados en el SNC no son capaces de hacerlo. Esta diferencia se relaciona con la incapacidad de los oligodendrocitos y las células de la microglia para fagocitar en forma eficaz los detritos de mielina.
- En el SNP, al principio, la lesión neuronal induce a una completa degeneración del axón distal al sitio de la lesión (**degeneración walleriana**). La **degeneración traumática** se produce en la porción proximal del nervio lesionado, seguido por la **regeneración neuronal**, en la cual las células de Schwann se dividen y forman bandas celulares que guían el crecimiento de los brotes axonales hacia el sitio efector.

LÁMINA 27 Ganglios simpáticos y de la raíz dorsal

Los **ganglios** son cúmulos de somas neuronales ubicados fuera del sistema nervioso central (SNC); las fibras nerviosas llegan hasta los ganglios y salen desde ellos. Los ganglios sensitivos se ubican justo fuera del SNC y contienen los somas neuronales de los nervios sensitivos que conducen impulsos hacia el SNC. Los ganglios autónomos son ganglios periféricos motores del *sistema nervioso autónomo* (SNA) y contienen somas de neuronas postsinápticas que conducen impulsos nerviosos al músculo liso, al músculo cardíaco y a las glándulas. Las sinapsis entre las neuronas presinápticas (todas aquellas que tienen somas en su SNC) y las neuronas postsinápticas se producen en los ganglios autónomos. Los *ganglios simpáticos* constituyen la principal subclase de ganglios autónomos; los *ganglios parasimpáticos* y los *ganglios entéricos* constituyen las otras subclases.

Los **ganglios simpáticos** se ubican en la cadena simpática **(ganglios paravertebrales)** y en la superficie anterior de la aorta **(ganglios prevertebrales)**. Éstos envían largos axones postsinápticos a las vísceras. Los **ganglios parasimpáticos (ganglios terminales)** se ubican dentro de los órganos inervados por sus neuronas postsinápticas, o muy cerca de ellos. Los **ganglios entéricos** se ubican en el *plexo submucoso* y en el *plexo mientérico* del tubo digestivo. Reciben eferencias parasimpáticas presinápticas así como eferencias intrínsecas.



Ganglio simpático, ser humano, impregnación argéntica y H&E, 160 X.

Aquí se ilustra un ganglio simpático sometido a una impregnación argéntica y teñido con una coloración de contraste H&E. La ventaja de esta preparación es que pueden verse varios haces bien definidos de fibras nerviosas *(NF)* y abundantes estructuras circulares grandes, denominadas cuerpos o somas celulares *(CB)* de las neuronas postsinápticas. También se observan patrones desordenados de fibras nerviosas. Además, un examen minucioso de los somas neuronales permite comprobar que algunos emiten varias evaginaciones. Por lo tanto, estas son neuronas multipolares (una que está dentro del *rectángulo* se muestra con más aumento). En general, el tejido conjuntivo no es conspicuo en un preparado con impregnación argéntica, aunque puede identificarse en virtud de su ubicación respecto de los vasos sanguíneos *(BV)* grandes, en particular en la *parte superior* de esta figura.



Ganglio simpático, ser humano, impregnación argéntica y H&E, 500 X.

Los somas neuronales en los ganglios simpáticos son típicamente grandes, y el que está rotulado aquí presenta varias evaginaciones *(P)*. Además, el soma neuronal contiene un núcleo *(N)* esferoidal grande y pálido, que a su vez posee un nucléolo *(NL)* esférico muy bien teñido. Estas características, a saber, un núcleo voluminoso que se tiñe pálidamente (por su cromatina muy extendida) y un nucléolo grande, son indicativas de una célula activa en la síntesis proteica. En el soma también se ven acumulaciones de lipofuscina *(L)*, un pigmento amarillo oscurecido por la plata. Debido al gran tamaño del soma neuronal, el núcleo no siempre está incluido en el corte; en ese caso, el soma aparece como una masa citoplasmática redondeada.



Ganglio de la raíz dorsal, gato, H&E, 160 X.

Los ganglios de la raíz dorsal se diferencian de los ganglios autónomos de varias maneras. Mientras que estos últimos contienen neuronas multipolares y conexiones sinápticas, los ganglios de la raíz dorsal contienen neuronas sensitivas seudounipolares y no presentan conexiones sinápticas.

En esta fotomicrografía se muestra parte de un ganglio de la raíz dorsal teñido con H&E. La muestra incluye el borde del ganglio, donde está cubierto por tejido conjuntivo *(CT)*. El ganglio de la raíz dorsal contiene grandes somas *(CB)* que en general están dispuestos en agrupaciones muy juntas. Además, entre las agrupaciones celulares y a su alrededor, hay haces de fibras nerviosas *(NF)*. La mayor parte de los haces de fibras señalados se han cortado en sentido longitudinal.

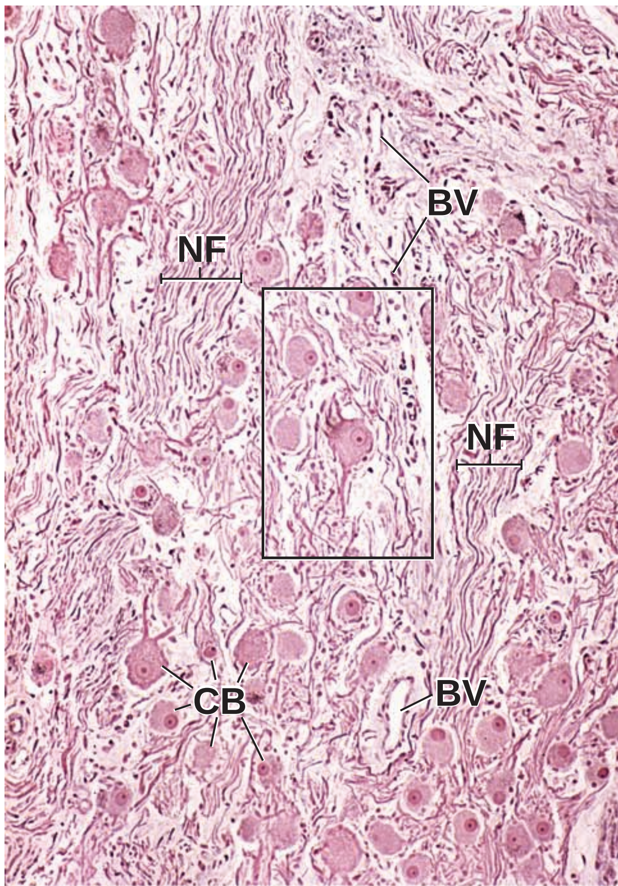


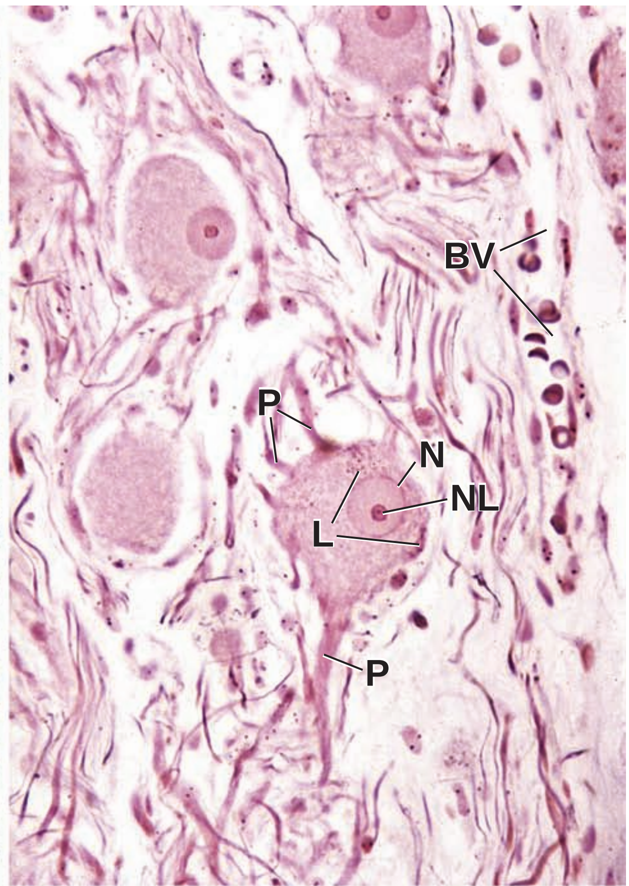
Ganglio de la raíz dorsal, gato, H&E, 350 X.

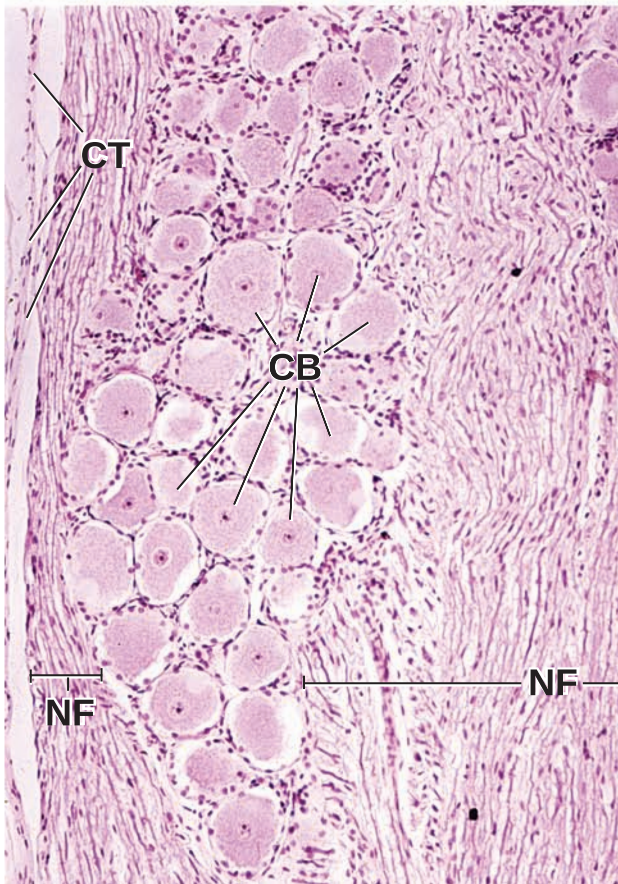
Con un aumento mayor del mismo ganglio, los componentes de la fibra nerviosa muestran su estructura característica, a saber, un axón *(A)* ubicado centralmente y rodeado por un espacio con mielina (no señalado), el cual a su vez está limitado en su borde externo por la delgada lámina citoplasmática del neurilema *(puntas de flechas)*.

Los somas de las neuronas sensitivas exhiben núcleos *(N)* grandes, esféricos y pálidos y nucléolos *(NL)* que se tiñen intensamente. En este preparado teñido con H&E también se observan los núcleos de las células satélites *(Sat C)* que rodean por completo el soma neuronal y son continuas con las células de Schwann que recubren el axón. Nótese cuánto menor es el tamaño de estas células con respecto al de las neuronas. Los cúmulos celulares con aspecto epitelial *(asteriscos)* dentro del ganglio corresponden a vistas frontales de células satélite donde el corte tangencial las incluyó pero apenas rozó el soma neuronal adyacente.

A, axón
BV, vasos sanguíneos
CB, soma neuronal
CT, tejido conjuntivo
L, lipofuscina
N, núcleo neuronal
NF, fibras nerviosas
NL, nucléolo
P, evaginaciones neuronales
Sat C, células satélite
puntas de flechas, neurilema
asteriscos, cúmulos de células satélite.


BV
NF
NF
CB
BV


BV
P
N
NL
L
P


CT
CB
NF
NF

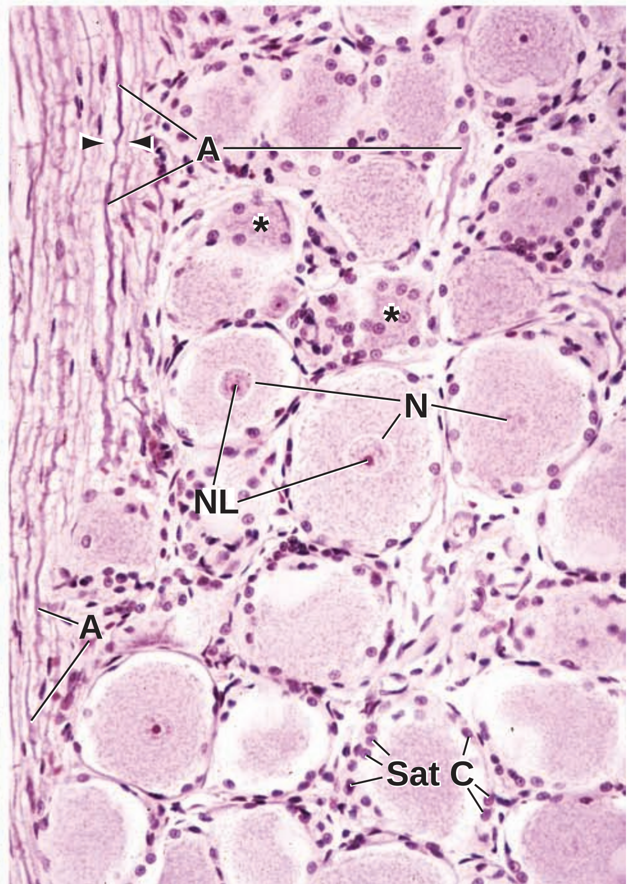

A
*
*
N
NL
A
Sat C

LÁMINA 28 Nervio periférico

Los **nervios periféricos** están compuestos por fascículos de fibras nerviosas que se mantienen juntas por el tejido conjuntivo y una capa (o capas) especializada de células, el **perineuro**. El tejido conjuntivo consiste en una capa externa, el epineuro, que rodea todo el nervio; el **perineuro**, que rodea cada fascículo de fibras nerviosas y el **endoneuro**, asociado con las neuronas individuales. Cada fibra nerviosa está compuesta por un axón rodeado por una cubierta celular denominada neurilema o vaina de Schwann. La fibra puede ser mielínica o amielínica. La mielina, si está presente, se sitúa inmediatamente alrededor del axón y se forma por el enrollamiento concéntrico de la célula de Schwann sobre el axón. Éste, a su vez, está rodeado por la porción principal del citoplasma de la célula de Schwann que forma el neurilema. Los axones amielínicos se ubican en los surcos de la célula de Schwann.



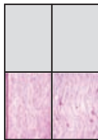
Nervio periférico, corte transversal, nervio femoral, H&E, 200X y 640X.

En este corte transversal se ven varios fascículos de fibras nerviosas *(BNF)*. La cubierta externa de todo el nervio es el **epineuro** *(Epn)*, la capa de tejido conjuntivo denso que se toca cuando un nervio ha quedado expuesto durante una disección. El epineuro también sería parte de la cubierta más externa de los fascículos individuales. Posee vasos sanguíneos *(BV)* y puede contener algunos adipocitos. En general, el tejido adiposo *(AT)* se encuentra cerca del nervio.

La figura de la *derecha* muestra, con mayor aumento, el tabique del perineuro (marcado con *flechas* en la imagen de la *izquierda*, que ahora está rotada y dispuesta en forma vertical).

La capa que se encuentra debajo del epineuro y que rodea directamente el fascículo de fibras nerviosas, es el **perineuro** *(Pn)*. Como se observa en el corte transversal del nervio, los núcleos de las células perineurales aparecen aplanadas y alargadas; en realidad se están viendo de perfil y pertenecen a células planas que también se ven de perfil. De nuevo, como se advierte por la distribución de los núcleos, se puede demostrar que el perineuro tiene sólo unas pocas células de espesor. El perineuro es una capa especializada de células y material extracelular cuya disposición no es visible en los cortes teñidos con H&E. El perineuro *(Pn)* y el epineuro *(Epn)* se distinguen bien en el área triangular formada por el perineuro divergente de los dos fascículos nerviosos contiguos.

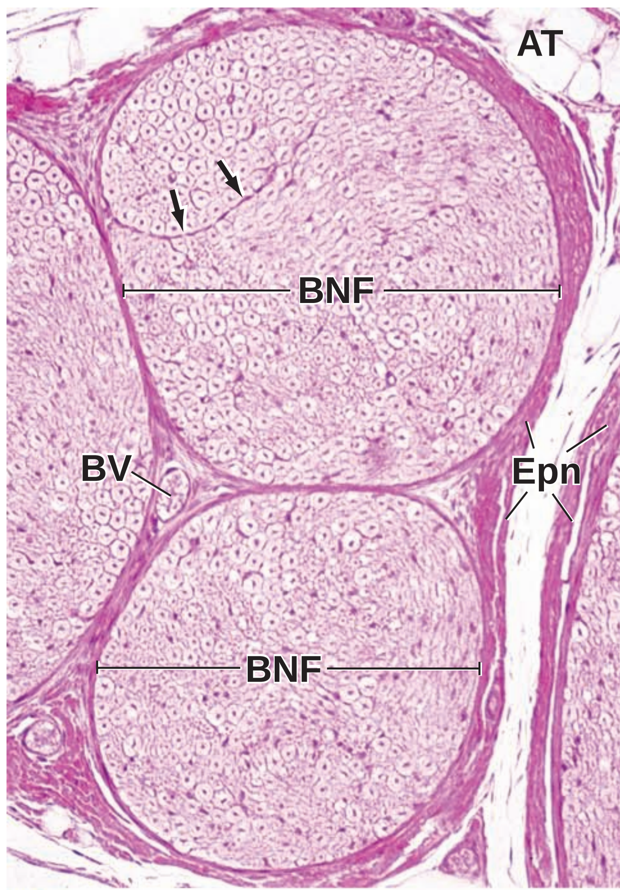
Las fibras nerviosas incluidas en la figura de la *derecha* en su mayoría son mielínicas, y dado que el nervio está seccionado en forma transversal, las fibras nerviosas también son vistas en este plano. Cuando se observan en un corte transversal adoptan un aspecto característico. Cada fibra nerviosa muestra un axón *(A)* de ubicación central, que se encuentra rodeado por un espacio de mielina *(M)* en el cual puede retenerse algún precipitado de disposición radial, como ocurre en esta muestra. En la parte externa del espacio de mielina se ve un reborde citoplasmático delgado que representa el **neurilema**. En ocasiones, el núcleo de una célula de Schwann *(SS)* parece posarse en el neurilema. Como se muestra en la ilustración, el borde superior de la semiluna nuclear pareciera ocupar el mismo plano que el neurilema *(NI)*. Estas características permiten identificar el núcleo como perteneciente a una célula de Schwann (neurilema). Otros núcleos no están relacionados con el neurilema, sino que más bien aparecen entre las fibras nerviosas. Tales núcleos pertenecen a los poco frecuentes fibroblastos *(F)* del endoneuro. Este último es el tejido conjuntivo delicado que hay entre las fibras nerviosas individuales; es muy escaso y contiene los capilares *(C)* del fascículo nervioso.

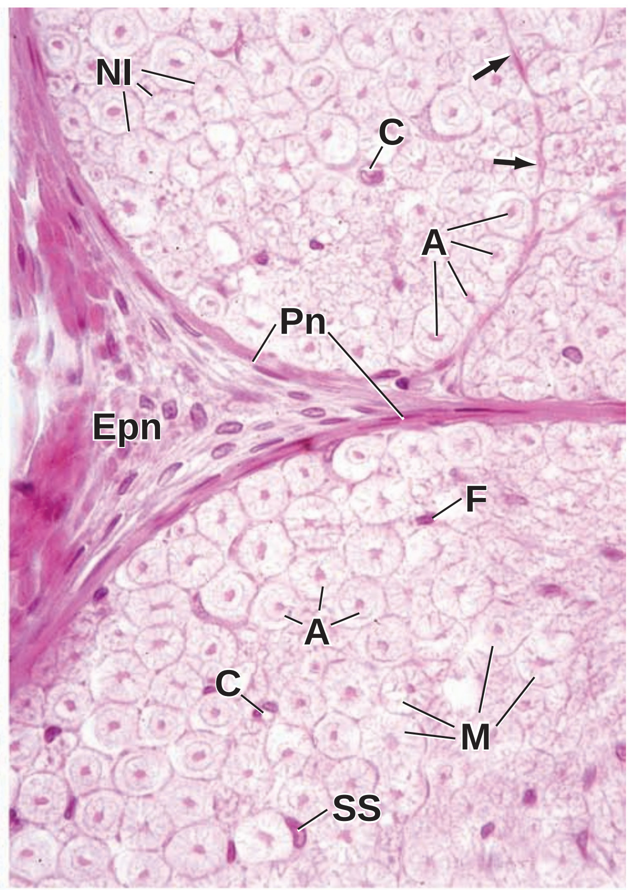


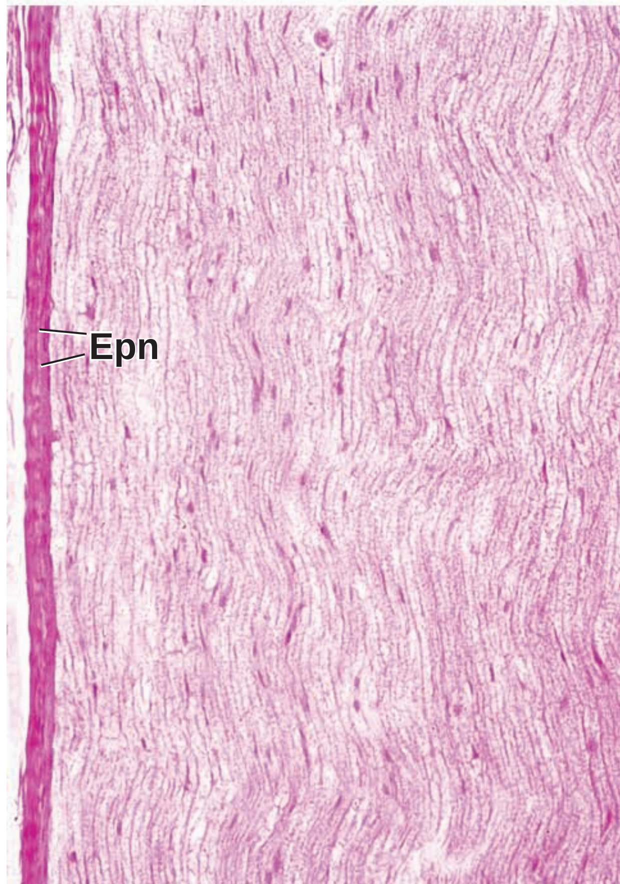
Nervio periférico, corte longitudinal, nervio femoral, H&E, 200X y 640X.

En la fotomicrografía *izquierda* se muestra el borde de un fascículo nervioso seccionado en sentido longitudinal; una porción del mismo fascículo nervioso se muestra con más aumento en la fotomicrografía de la *derecha*. El límite entre el epineuro *(Epn)* y el perineuro no está bien definido. Dentro del fascículo nervioso, las fibras nerviosas exhiben un patrón de ondas característico. Incluidos entre las fibras nerviosas onduladas se encuentran núcleos que pertenecen a las **células de Schwann** y a las células dentro del endoneuro. Una mayor magnificación permite identificar ciertos componentes específicos de los nervios. Nótese que las fibras nerviosas *(NF)* ahora se muestran en corte longitudinal. Además, cada fibra nerviosa mielínica muestra un axón *(A)* posicionado centralmente, rodeado por un espacio de mielina *(M)*, el que, a su vez, está limitado en su borde externo por una banda citoplasmática delgada del neurilema *(NI)*. Otra característica diagnóstica de las fibras nerviosas mielínicas también observada en el corte longitudinal, recibe el nombre de **nódulo de Ranvier** *(NR)*. Aquí es donde se encuentran los extremos de las dos células de Schwann. Desde el punto de vista histológico, el nódulo aparece como una constricción del neurilema, y algunas veces, la constricción está marcada por una banda transversal, como en la figura de la derecha. Es difícil determinar si los núcleos *(N)* mostrados aquí pertenecen a células de Schwann o a fibroblastos endoneurales.

A, axón
AT, tejido adiposo
BNF, fascículo de fibras nerviosas
BV, vasos sanguíneos
C, capilares
Epn, epineuro
F, fibroblasto
M, mielina
N, núcleo de la célula de Schwann
NF, fibra nerviosa
NI, neurilema
NR, nódulo de Ranvier
Pn, perineuro
SS, núcleo de célula de Schwann
flechas, tabique formado por el perineuro


AT
BNF
BV
Epn
BNF


NI
C
A
Pn
Epn
F
A
C
M
SS


Epn

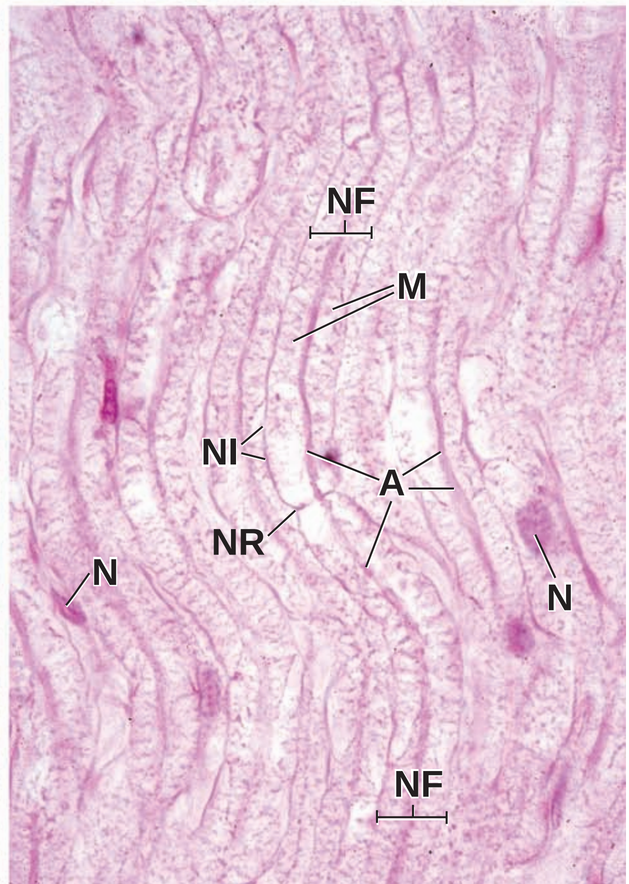
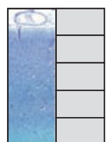

NF
M
NI
A
NR
N
N
NF

LÁMINA 29 Cerebro

El cerebro es la porción principal del encéfalo y contiene neuronas que reciben y almacenan la información sensitiva, neuronas que controlan la actividad motora voluntaria y neuronas que integran y coordinan la actividad de otras neuronas, además de los nervios y las vías neuronales que constituyen la memoria.



Corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul rápido Luxol-PAS, 65 X.

Esta fotomicrografía muestra una vista de la corteza cerebral *(CC)* con poco aumento. Incluye todo el espesor de la sustancia gris y una pequeña cantidad de sustancia blanca en la parte inferior *(WM)*. La sustancia blanca contiene muy pocas células por unidad de área; éstas son células de la glía porque los somas neuronales están presentes en la corteza. La corteza está cubierta por la piamadre *(PM)* en la que aparece una vena *(V)*. También puede observarse un vaso sanguíneo *(BV)* de menor calibre que se está introduciendo en la sustancia cortical. Las seis capas de la corteza están separadas por *líneas de puntos* que sólo sirven como marcas aproximadas de los límites. Cada capa se distingue según el tipo de células predominante y la disposición de las fibras (axón y dendritas). Salvo que se tiñan de manera específica, las fibras no pueden usarse como ayuda adicional para la identificación de las capas. En lugar de ello, la delimitación de las capas, como se identifican aquí, se basa en los tipos celulares y más específicamente, en la forma y el aspecto de las células.

Las seis capas de la corteza se denominan y se describen de la siguiente manera:

I: **La capa plexiforme** (o capa molecular) está compuesta principalmente por fibras que en su mayoría transcurren paralelas a la superficie y por una escasa cantidad relativa de células, la mayoría de las cuales son células glíales y células horizontales de Cajal ocasionales.

II: **La capa celular piramidal pequeña** (o capa granulosa externa) consiste principalmente en pequeñas células piramidales y células granulares, también denominadas, *células estrelladas.*

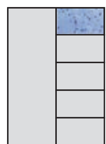
III: **La capa celular piramidal mediana** (o capa de las células piramidales externas) no está claramente separada de la capa II. Sin embargo, las células piramidales son de algún modo más grandes y poseen una forma piramidal típica.

IV: **La capa granulosa** (o capa granulosa interna) se caracteriza por la presencia de muchas células granulares pequeñas (células estrelladas).

V: **La capa de células piramidales grandes** (o capa interna de células piramidales) contiene células piramidales que, en muchas partes del cerebro, son más pequeñas que las células piramidales de la capa III pero en el área motora son muy grandes y se denominan *células de Betz.*

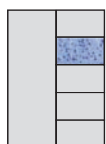
VI: **La capa de células polimórficas** contiene células con diferentes formas, muchas de las cuales tienen un huso fusiforme. Estas células se denominan *células fusiformes*.

Además de las células piramidales, las células granulosas y las células fusiformes, en la corteza cerebral están también presentes otros dos tipos de células pero no se reconocen en este preparado: las células horizontales de Cajal, que están presentes sólo en la capa I y emiten sus evaginaciones en forma lateral, y las células de Martinotti, que emiten sus axones hacia la superficie (en sentido opuesto a los de las células piramidales).



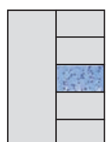
Capa I de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul rápido Luxol-PAS, 350 X.

Esta fotomicrografía corresponde a un aumento mayor de la capa I, la **capa plexiforme**. Consiste en fibras nerviosas, abundantes células gliales *(NN)* y células horizontales de Cajal ocasionales. Las células gliales aparecen como núcleos desnudos, sin poder distinguirse el citoplasma de las fibras nerviosas que forman la masa de esta capa. También se ve un capilar *(Cap)* pequeño. El reborde rosa del vaso se debe a su membrana basal teñida por la reacción de PAS.



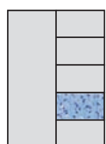
Capa II de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul rápido Luxol-PAS, 350 X.

Esta fotomicrografía muestra la capa II, la **capa celular piramidal pequeña**. Se encuentran muchas células piramidales *(PC)* pequeñas. Las células granulosas *(GC)* también son abundantes, aunque es difícil identificarlas aquí.



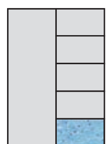
Capa IV de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul rápido Luxol-PAS, 350 X.

Esta fotomicrografía muestra la capa IV, la **capa granulosa**. Aquí, muchas de las células son neuronas granulosas, aunque también abundan las células gliales. La fotomicrografía también revela algunos capilares. Nótese cómo se desplazan en varias direcciones.



Capa VI de la corteza cerebral, encéfalo, ser humano, azul rápido Luxol-PAS, 350 X.

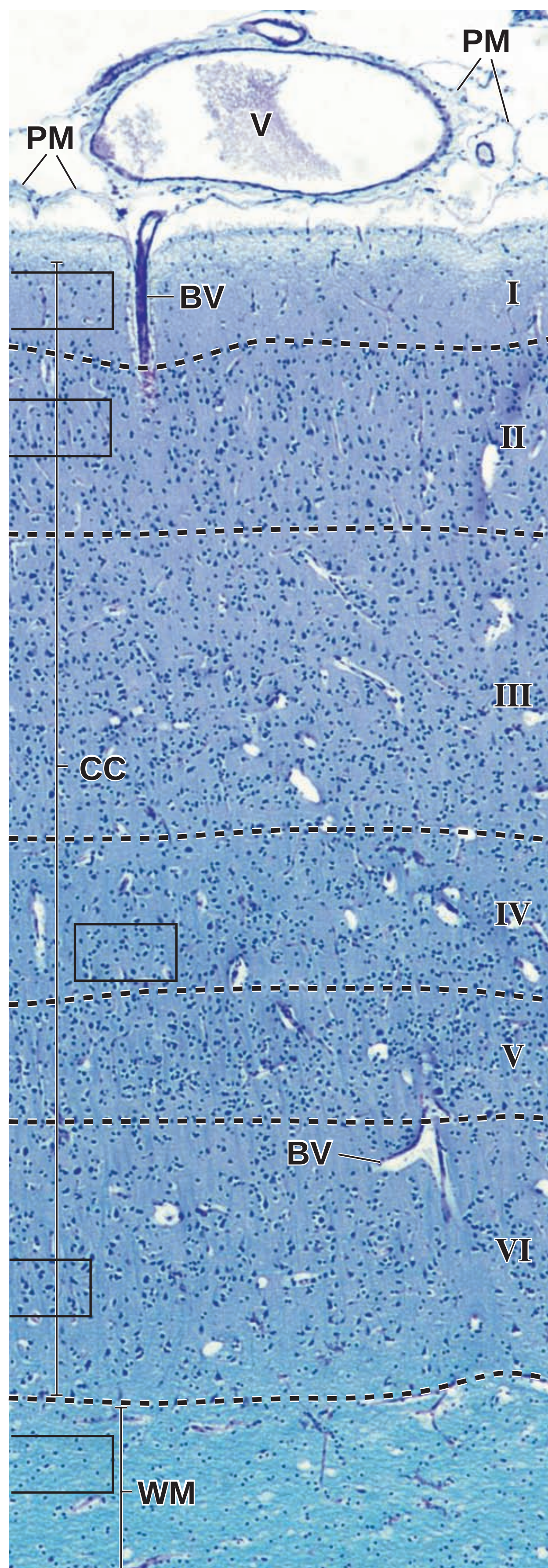
Esta fotomicrografía muestra la capa VI, la **capa de células polimórficas**, denominada así debido a la diversidad de formas de las células en esta región. Las células piramidales *(PC)* se reconocen con facilidad. Otros tipos celulares presentes incluyen las células fusiformes *(FC),* las células granulosas y las células de Martinotti.

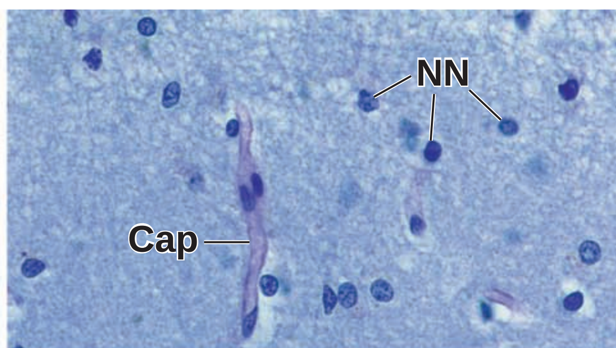


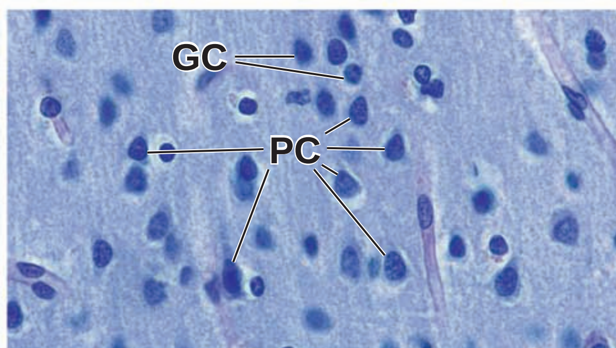
Sustancia blanca, encéfalo, ser humano, azul rápido Luxol-PAS, 350 X.

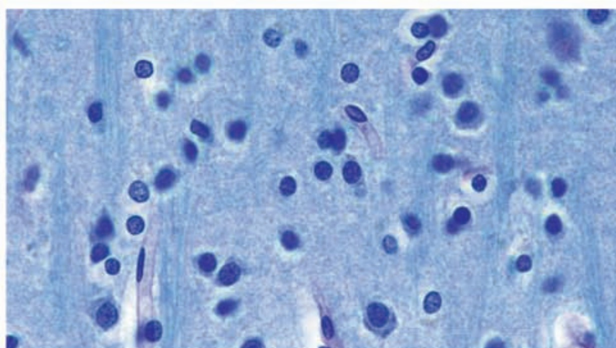
Esta fotomicrografía muestra la porción más externa de la **sustancia blanca**. Los pequeños núcleos *(NN)* redondeados pertenecen a las células de la glía. Como en la corteza, el citoplasma de la célula no puede distinguirse. Por lo tanto, aparecen como núcleos desnudos en el lecho de las evaginaciones nerviosas. El neurópilo es esencialmente un conjunto compacto de fibras nerviosas y células gliales.

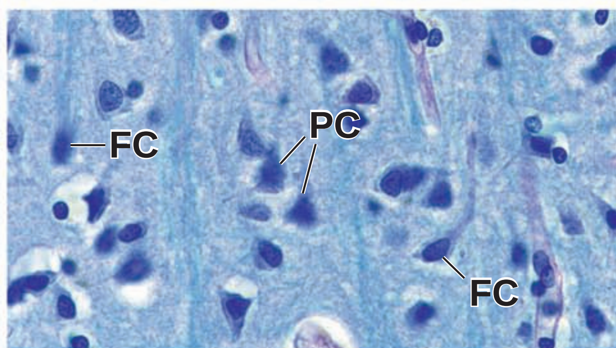
BV, vasos sanguíneos
Cap, capilar
CC, corteza cerebral
FC, células fusiformes
GC, células granulosas
NN, núcleos gliales
PC, células piramidales
PM, piamadre
V, vena
WM, sustancia blanca


PM
V
PM
BV
I
II
III
CC
IV
V
BV
VI
WM


NN
Cap


GC
PC




FC
PC
FC

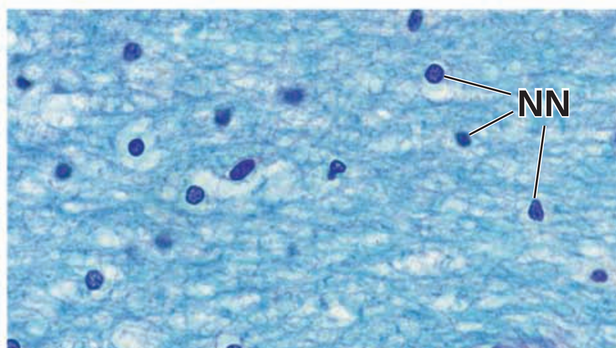

NN

LÁMINA 30 Cerebelo

El cerebelo es un órgano del encéfalo que está ubicado por debajo y por detrás del cerebro. Sirve para coordinar tanto los movimientos voluntarios como la función muscular en el mantenimiento de la postura normal.



Cerebelo, encéfalo, ser humano, H&E, 40 X.

La **corteza cerebelosa** tiene el mismo aspecto sin importar qué región se examine. En esta vista con poco aumento del cerebelo, la capa más externa, la **capa molecular** *(Mol),* se tiñe levemente con eosina. Debajo de ésta se encuentra la **capa celular granulosa** *(Gr),* que se tiñe intensamente con hematoxilina. Estas dos capas en conjunto constituyen la corteza del cerebelo. Profunda con respecto a la capa granulosa se encuentra otra región que se tiñe poco con H&E y, excepto por la ubicación, no muestra características histológicas distintivas. Ésta es la sustancia blanca *(WM).* Como en el cerebro, contiene fibras nerviosas, células gliales de sostén y vasos sanguíneos de pequeño calibre, pero no posee somas neuronales. La cubierta fibrosa en la superficie cerebelar es la piamadre *(Pia).* Los vasos sanguíneos *(BV)* cerebelosos transcurren en esta capa. (Un artefacto de retracción ha separado la piamadre de la superficie cerebelosa). El *área rectangular* se muestra con mayor aumento en la figura de la *derecha*.



Cerebelo, encéfalo, ser humano, H&E, 400 X.

En el límite entre las capas celulares molecular y granulosa, se encuentran los somas muy grandes de las **células de Purkinje** *(Pkj)* que tienen forma de matraz. Estas células son características del cerebelo. Cada una posee abundantes dendritas *(D)* que se arborizan en la capa molecular. La célula de Purkinje tiene un solo axón que a menudo no es evidente en los cortes teñidos con H&E. Esta fibra nerviosa representa el comienzo de las eferencias cerebelosas. En la figura se ven relativamente pocos somas neuronales, los de las neuronas de las cestas *(BC),* en la capa molecular. Están muy separados unos de otros y, en el mejor de los casos, muestran sólo una pequeña cantidad de citoplasma que rodea el núcleo. En cambio, la capa celular granulosa presenta un aspecto general azul moteado por la tinción con hematoxilina de muchos núcleos pequeños. Estas pequeñas neuronas, denominadas, **células granulosas**, reciben los impulsos que provienen de otras partes de SNC y envían axones hacia la capa molecular, donde se ramifican en la forma de una T para poder entrar en contacto con las dendritas de varias células de Purkinje y células de cesta. Las fibras aferentes (musgosas) contraen las células granulosas en las regiones pálidas denominadas *glomérulos (flechas).* El examen minucioso de la capa granulosa donde colinda con la capa molecular, permitirá detectar un grupo de núcleos *(G)* que son más grandes que los núcleos de las células granulosas y pertenecen a las células de Golgi tipo II.



Cerebelo, encéfalo, ser humano, impregnación argéntica, 40 X.

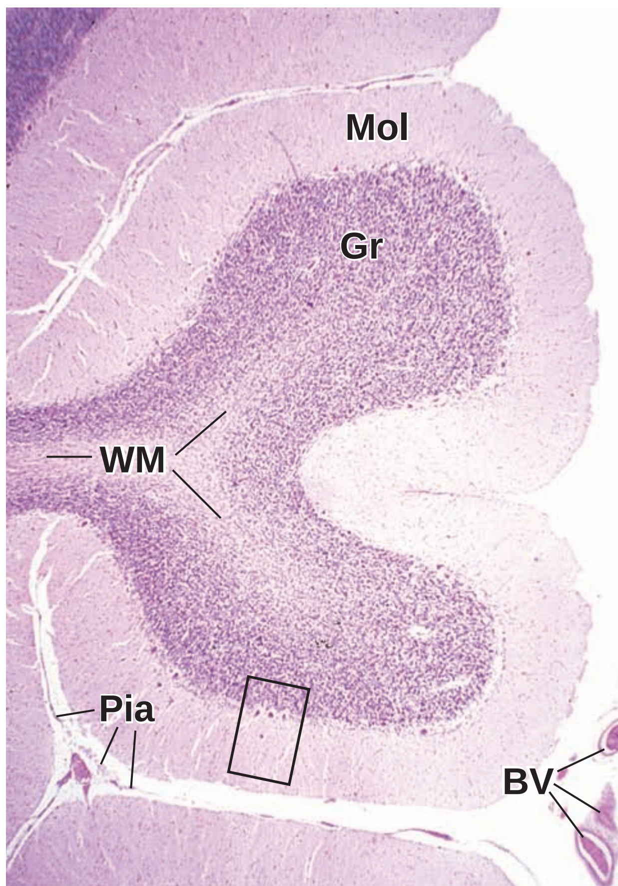
La muestra en esta figura se ha teñido con un procedimiento de impregnación argéntica. Tales procedimientos no siempre colorean la muestra de manera uniforme, como lo hacen las técnicas con H&E. Nótese que la parte de la capa molecular a la *derecha* es mucho más oscura que la de la parte *izquierda*. Un *área rectangular* a la *izquierda* se ha seleccionado para su examen con más aumento en la figura *inferior derecha*. Aún con el aumento relativamente bajo que se muestra aquí, la impregnación argéntica permite reconocer las células de Purkinje por el gran tamaño de sus somas, su forma característica y su ubicación entre una capa molecular *(Mol)* externa y una capa de células granulosas *(Gr)* interna. La principal ventaja de la preparación con impregnación argéntica es que permite comprobar que la **sustancia blanca** *(WM)* está formada por fibras. Estas fibras se han ennegrecido por el procedimiento de impregnación con plata. La piamadre *(Pia)* y los vasos sanguíneos cerebelosos también son visibles en este preparado.

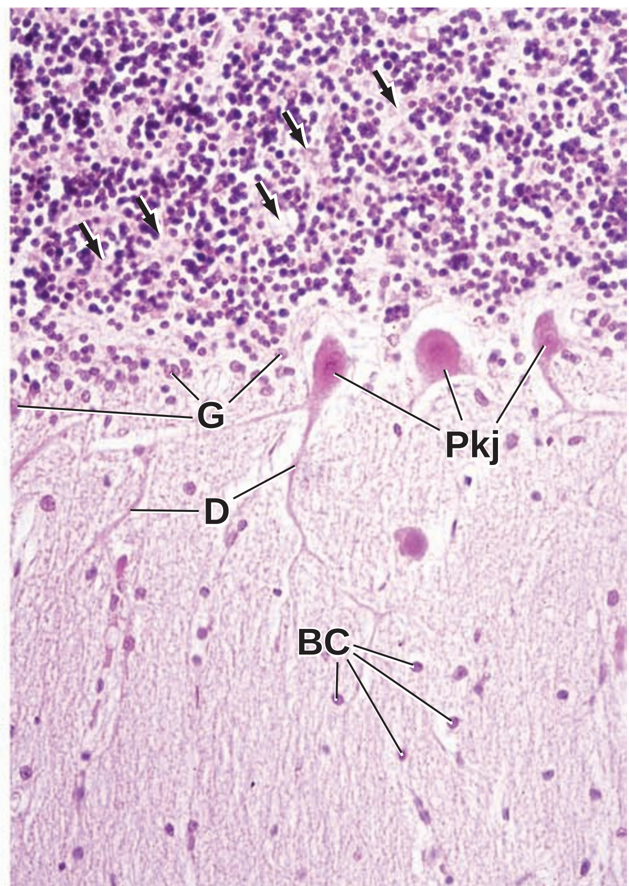


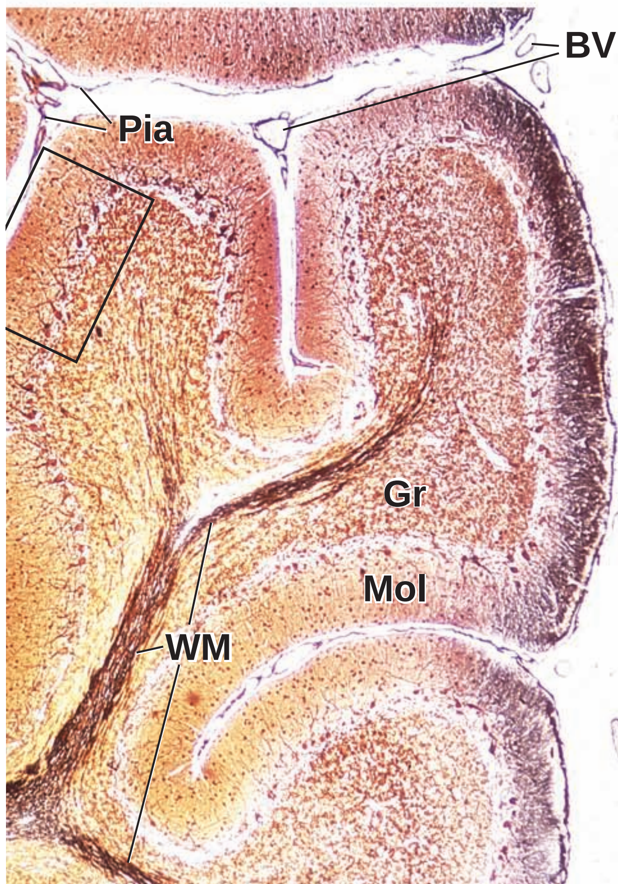
Cerebelo, encéfalo, ser humano, impregnación argéntica, 400 X.

Con un aumento mayor, los somas de las **células de Purkinje** *(Pkj)* se destacan como el tipo neuronal más distintivo y conspicuo del cerebelo y también pueden verse muchas ramificaciones dendríticas *(D).* Nótense, también, las fibras teñidas de negro dentro de la capa granulosa *(Gr),* alrededor de los somas de las células de Purkinje y en la capa molecular *(Mol)* dispuestas en dirección horizontal (en relación con la superficie cerebelosa). Las *flechas* indican una estructura T característica del giro que realizan los axones de las células granulosas. Como estas ramificaciones axónicas transcurren en forma horizontal, hacen contacto sináptico con muchas células de Purkinje.

BC, neuronas de la cesta
BV, vasos sanguíneos
D, dendritas
G, células de Golgi tipo II
Gr, capa de células granulosas
Mol, capa molecular
Pia, piamadre
Pkj, células de Purkinje
WM, sustancia blanca
flechas: figura superior derecha, glomérulos; figura inferior derecha, ramificación en T de un axón en la capa molecular;
área rectangular, áreas mostradas con más aumento


Mol
Gr
WM
Pia
BV


G
Pkj
D
BC


BV
Pia
Gr
Mol
WM

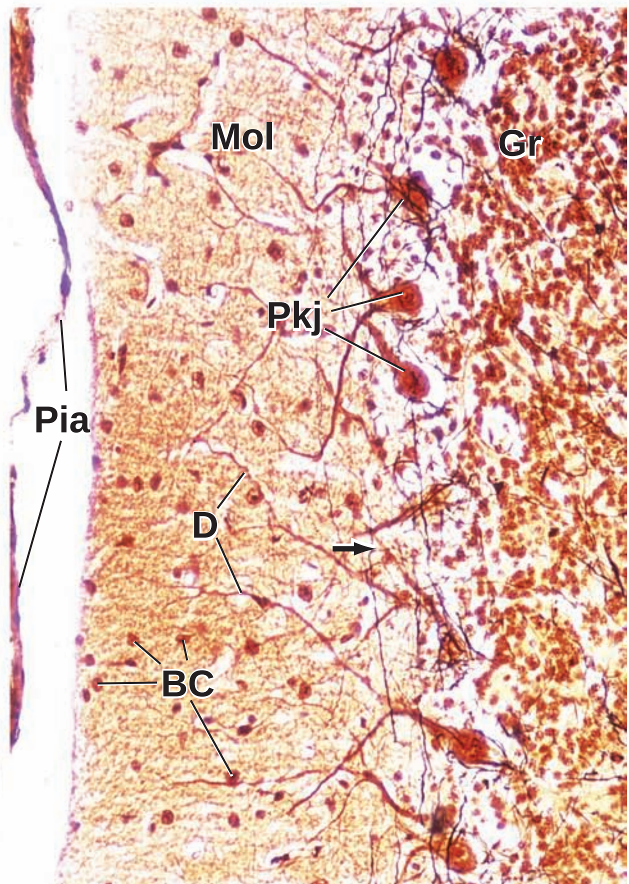

Mol
Gr
Pkj
Pia
D
BC

LÁMINA 31 Médula espinal

La médula espinal está organizada en dos partes bien definidas. La parte externa, denominada **sustancia blanca** de la médula por su aspecto en muestras no fijadas, contienen fibras nerviosas ascendentes y descendentes. Algunas de las fibras van hacia el encéfalo y otras salen de él, mientras que otras conectan diferentes niveles de la médula espinal. La parte interna de la médula espinal, denominada **sustancia gris** por su aspecto en especímenes no fijados, contiene somas neuronales y fibras nerviosas. La sustancia gris forma una H o un patrón con forma de mariposa que rodea el conducto central. La sustancia gris presenta **astas dorsales (posteriores)** y **astas ventrales (anteriores)**. Las astas ventrales contienen somas grandes de las neuronas ventrales motoras, mientras que las astas dorsales contienen neuronas que reciben, procesan y retransmiten información desde las neuronas sensitivas cuyos somas se localizan en los ganglios de la raíz dorsal. El tamaño de la sustancia gris (y, por lo tanto, el tamaño de la médula espinal) es diferente en distintos niveles. Donde la sustancia gris contiene muchas neuronas motoras grandes que controlan el movimiento de los miembros superiores e inferiores, la sustancia gris y la médula espinal son considerablemente más grandes que en aquellos sitios donde la materia gris contiene sólo neuronas motoras para el músculo del tronco.



Médula espinal, ser humano, impregnación argéntica, 16 X.

Aquí se muestra un corte transversal de la médula espinal a través de la región lumbar inferior. El objetivo de esta preparación es teñir la sustancia gris que está rodeada por las fibras nerviosas ascendentes y descendentes. Si bien las fibras que tienen orígenes y destinos comunes en sentido fisiológico están dispuestas en tractos, estos tractos no pueden distinguirse a menos que hayan sido marcados con técnicas especiales, como por ejemplo, mediante la lesión a los somas neuronales de los cuales surgen o el uso de colorantes especiales o radioisótopos para marcar los axones.

La **sustancia gris** de la médula espinal aparece con la forma aproximada de una mariposa (o de una H). Las prominencias anteriores y posteriores se denominan *astas ventrales (VH)* y *astas dorsales (DH)*, respectivamente. El istmo que las conecta se denomina *comisura gris (GC)*. Los somas neuronales que se encuentran dentro de las astas ventrales (neuronas del asta ventral) son tan grandes que pueden verse aún con este bajísimo aumento *(flechas)*. El material fibroso pálido que rodea la médula espinal es la **piamadre** *(Pia)*. Sigue estrechamente la superficie de la medula espinal y se sumerge en la gran fisura ventral *(VF)* y dentro de los surcos menos profundos. Los vasos sanguíneos *(BV)* están presentes en la piamadre. Algunas raíces dorsales *(DR)* de los nervios espinales están incluidas en este corte.



Asta ventral, médula espinal, ser humano, impregnación argéntica, 640 X.

Este preparado muestra una región del asta ventral. El núcleo *(N)* de la **célula del asta ventral** (neurona ventral motora) se ve como una estructura grande, esferoidal y pálida dentro del soma. La célula del asta ventral posee varias evaginaciones visibles. Algunos otros núcleos pertenecen a las células de la glía. El citoplasma de estas células no es visible. El campo restante corresponde a fibras nerviosas y células gliales cuya organización es difícil de interpretar. Este conjunto recibe el nombre de neurópilo *(Np)*.

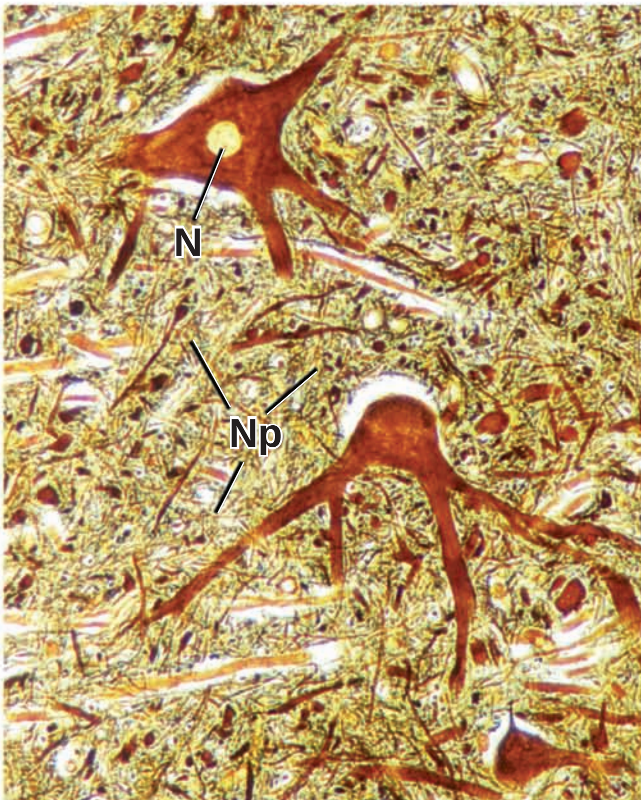


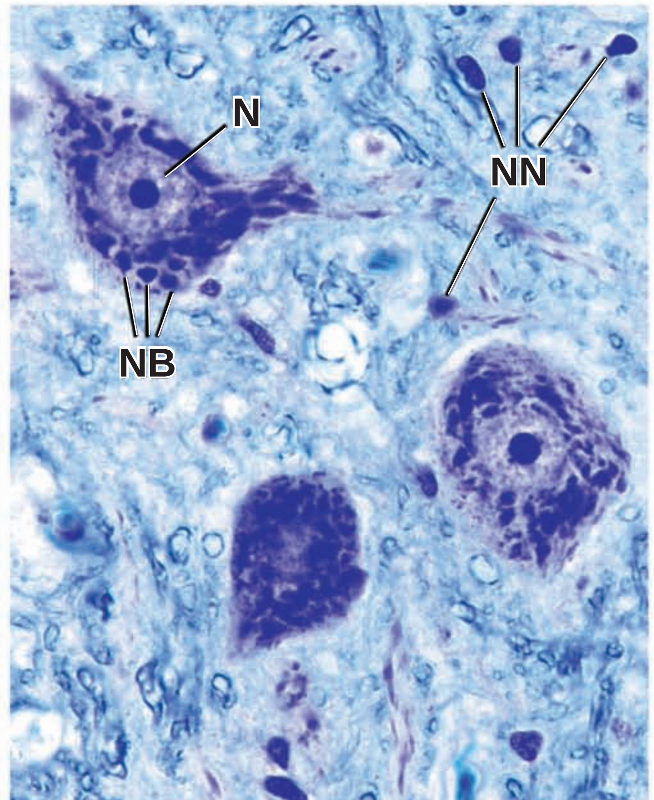
Asta ventral, médula espinal, ser humano, azul de toluidina, 640 X.

Este preparado de médula espinal es de una región comparable con la imagen de la *izquierda*. El azul de toluidina revela los **corpúsculos de Nissl** *(NB)* que aparecen como grandes motas oscuras en el citoplasma. Los corpúsculos de Nissl no se extienden dentro del cono axónico. El axón abandona el soma a la altura del cono axónico. Aquí también son visibles los núcleos de las células gliales *(NN)*, pero su citoplasma no lo es. El neurópilo se tiñe muy pálidamente.

BV, vasos sanguíneos
DH, asta dorsal
DR, raíz dorsal
GC, comisura gris
N, núcleo de la célula del asta ventral
NB, corpúsculos de Nissl
NN, núcleo de la célula glial
Np, neurópilo
Pia, piamadre
VF, fisura ventral
VH, asta ventral
flechas, somas de neuronas del asta ventral

DR
Pia
DH
DH
GC
VH
VH
BV
VF





13

Sistema cardiovascular



GENERALIDADES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular es un sistema de transporte que lleva la sangre y la linfa hacia y desde los tejidos del cuerpo. Los elementos constitutivos de estos líquidos incluyen células, sustancias nutritivas, productos de desecho, hormonas y anticuerpos.

El sistema cardiovascular comprende el corazón, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos.

El **sistema cardiovascular** consiste en una bomba representada por el corazón y los vasos sanguíneos, que proveen la ruta por la cual circula la sangre desde una parte del cuerpo hacia otra (fig. 13-1). El **corazón** bombea la sangre a través del sistema arterial con una presión considerable; la sangre retorna al corazón a baja presión con la ayuda de la presión negativa que hay en la cavidad torácica durante la inspiración y la compresión de las venas por el músculo esquelético. Los **vasos sanguíneos** están organizados de modo que la sangre impulsada desde el corazón alcanza con rapidez una red vascular estrecha y de paredes delgadas, los **capilares** sanguíneos, dentro o cerca de los tejidos en todas las partes del organismo.

En los capilares ocurre un intercambio bidireccional de líquido entre la sangre y los demás tejidos. El líquido, llamado **filtrado sanguíneo,** transporta oxígeno y metabolitos y atraviesa la pared capilar. En los tejidos, estas moléculas se intercambian por dióxido de carbono y productos de desecho. La mayor parte del líquido vuelve a la sangre por el extremo distal o venoso de los capilares sanguíneos. El líquido restante entra en los capilares linfáticos en la forma la linfa y finalmente regresa a la sangre a través de un sistema de **vasos linfáticos** que está comunicado con el sistema de vasos sanguíneos a la altura del ángulo yugulosubclavio, es decir, donde las venas yugulares internas se unen con las venas subclavias. Normalmente, muchos de los leucocitos transportados por la sangre abandonan los vasos sanguíneos para introducirse en los tejidos. Esto ocurre a la altura de las **vénulas poscapilares**. Cuando se producen alteraciones patológicas en el organismo, como en la reacción inflamatoria, una gran cantidad de leucocitos migran desde estas vénulas.

Las **arterias** son los vasos que llevan sangre hasta los capilares. Las arterias más pequeñas, llamadas **arteriolas**, están

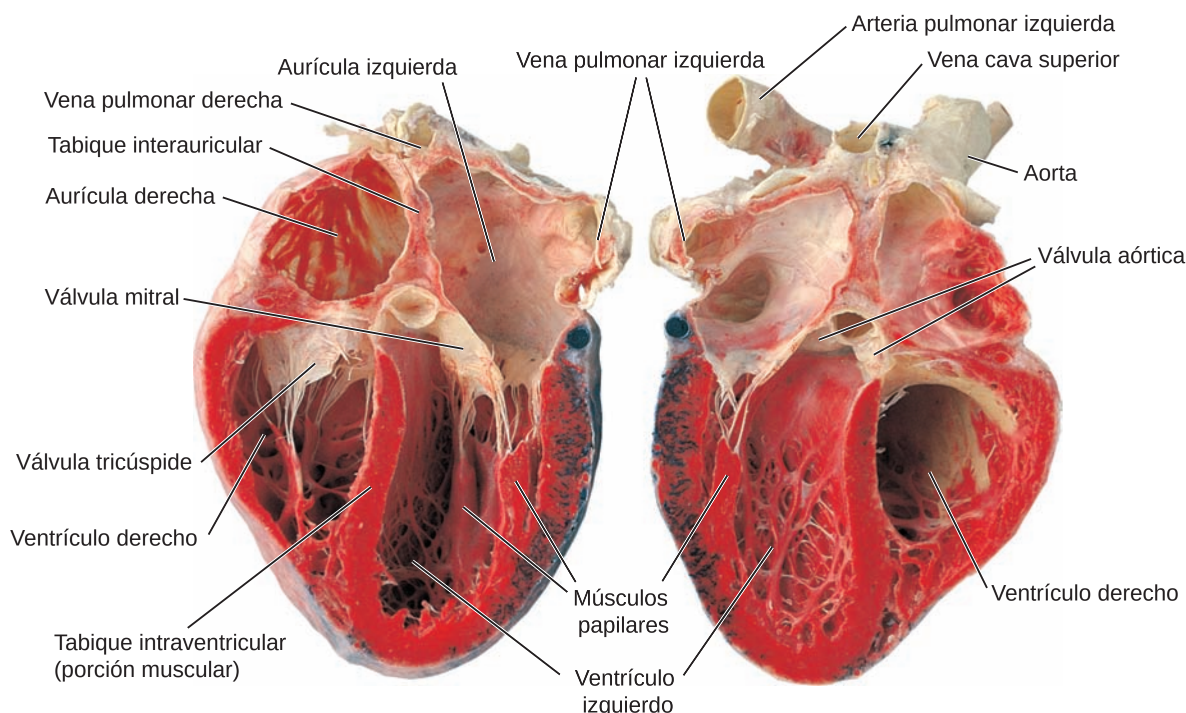


FIGURA 13-1 ▲ Fotografía del corazón humano. Esta muestra se seccionó por un plano oblicuo para ver todas las cavidades cardíacas. La parte posterior del corazón está a la *izquierda*; la parte anterior se ha retirado y se exhibe a la *derecha*. Debe observarse el espesor de las paredes ventriculares y el tabique interventricular. También se ve el tabique interauricular, que separa las aurículas.

funcionalmente asociadas con las redes de capilares que conducen la sangre. Las arteriolas regulan la cantidad de sangre que ingresa en estas redes capilares. En conjunto, las arteriolas, la red capilar asociada y las vénulas poscapilares forman una unidad funcional denominada **lecho microcirculatorio** o **microvascular** de ese tejido. Las venas, que comienzan con la vénula poscapilar, recogen la sangre del lecho microvascular y la retornan al corazón.

Dos circuitos distribuyen la sangre en el organismo: la circulación pulmonar y la circulación sistémica.

El corazón y los vasos sanguíneos forman dos vías de circulación:

- La **circulación pulmonar** transporta la sangre desde el corazón hacia los pulmones y desde los pulmones hacia el corazón (fig. 13-2).
- La **circulación sistémica** transporta la sangre desde el corazón hacia los tejidos del organismo y desde ellos de retorno hacia el corazón.

Si bien la disposición general de los vasos sanguíneos en ambas circulaciones es de arterias a capilares y después a venas, en algunas partes la circulación sistémica está modificada de manera que una vena o una arteriola se interpone entre dos redes capilares; estos vasos constituyen **sistemas porta**. Los sistemas porta venosos se encuentran en los vasos que llevan sangre hacia el hígado, el **sistema porta hepático (vena porta)** y en los vasos que irrigan la hipófisis, el **sistema porta hipotálamo-hipofisario**.



CORAZÓN

El **corazón** está situado en forma oblicua en la cavidad torácica y desplazado hacia la izquierda (alrededor de dos terceras

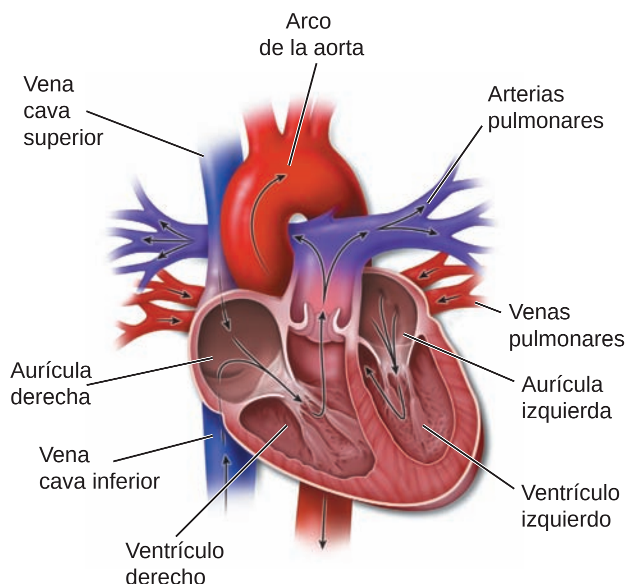


FIGURA 13-2 ▲ Diagrama que ilustra la circulación de la sangre a través del corazón. La sangre retorna de los tejidos del organismo a través de la vena cava superior y la vena cava inferior. Estas dos venas principales desembocan en la aurícula derecha. La sangre pasa después de la aurícula al ventrículo derecho y desde aquí se bombea hacia el tronco pulmonar para continuar por las arterias pulmonares derecha e izquierda hasta los pulmones. En los pulmones la sangre se oxigena y después vuelve a la aurícula izquierda por las venas pulmonares. De la aurícula pasa al ventrículo izquierdo y de allí se bombea hacia la aorta, que la transporta hacia los demás tejidos del organismo. El trayecto desde el corazón hasta los pulmones y de regreso al corazón constituye la llamada *circulación pulmonar*; el trayecto desde el corazón hasta el resto del organismo y desde allí otra vez otra vez al corazón constituye la *circulación sistémica*.

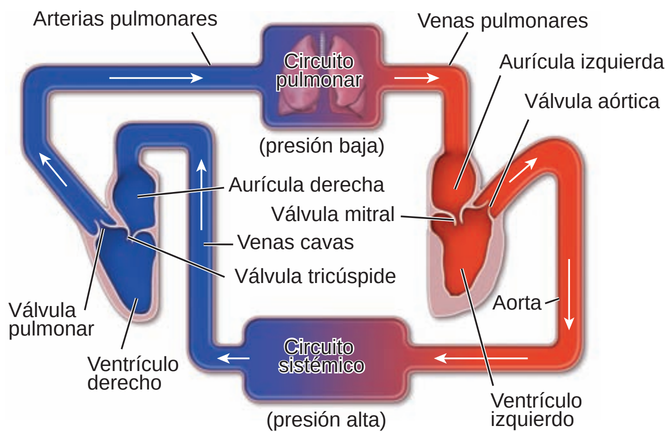


FIGURA 13-3 ▲ Diagrama de la circulación sanguínea. Este diagrama muestra los lados derecho e izquierdo del corazón separados artificialmente. El lado derecho del corazón bombea sangre a través del circuito pulmonar, de baja presión. La aurícula derecha recibe sangre desoxigenada que retorna del cuerpo a través de la vena cava inferior y superior. El ventrículo derecho recibe sangre desde la aurícula derecha y la bombea hacia los pulmones para su oxigenación a través de las arterias pulmonares. El lado izquierdo del corazón bombea sangre a través del circuito sistémico, de alta presión. La aurícula izquierda recibe sangre oxigenada que retorna de los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares. El ventrículo izquierdo recibe sangre de la aurícula izquierda y la bombea hacia la aorta para su distribución sistémica.

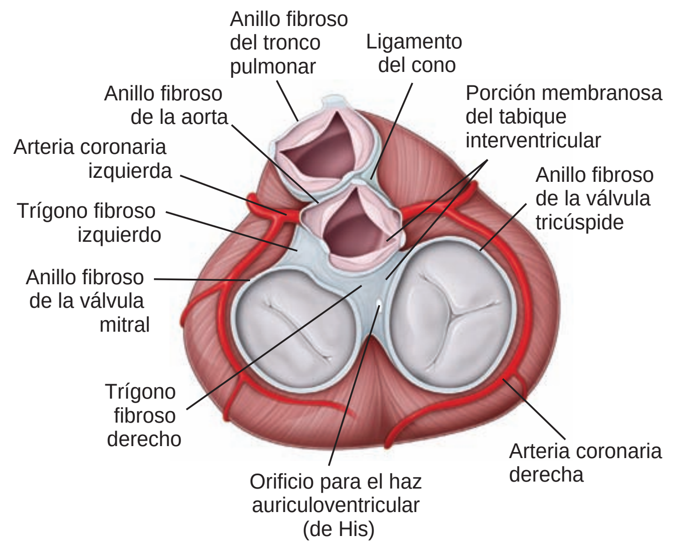


FIGURA 13-4 ▲ Esqueleto fibroso del corazón según se ve al quitar las dos aurículas. La malla fibrosa *(coloreada en azul)* sirve para la fijación del músculo cardíaco y también para la inserción de las válvulas auriculoventriculares y semilunares aórtica y pulmonar. El haz auriculoventricular (haz de His) atraviesa la porción membranosa del tabique en su trayecto desde la aurícula derecha.

partes) en el mediastino medio (un espacio delimitado por el esternón, la columna vertebral, el diafragma y los pulmones). Está rodeado por un saco fibroso resistente, el pericardio, que también contiene los segmentos finales e iniciales de los grandes vasos que llegan o salen del corazón. A través del pericardio, el corazón está firmemente adherido al diafragma y a los órganos vecinos que se encuentran en la cavidad torácica.

El corazón es una bomba muscular que mantiene el flujo unidireccional de la sangre.

El corazón tiene cuatro cavidades: las aurículas derecha e izquierda y los ventrículos derecho e izquierdo, a través de las cuales se bombea la sangre (v. fig. 13-1). A la salida de las cavidades hay válvulas que impiden el flujo retrógrado de la sangre. Un **tabique interauricular** y un **tabique interventricular** separan los lados derecho e izquierdo del corazón. El lado derecho del corazón bombea la sangre a través de la circulación pulmonar. La **aurícula derecha** recibe la sangre que regresa del cuerpo a través de las venas cavas inferior y superior, las dos venas más grandes del organismo (fig. 13-3). El **ventrículo derecho** recibe la sangre desde la aurícula derecha y la bombea hacia los pulmones para su oxigenación, a través de las arterias pulmonares. El lado izquierdo del corazón bombea la sangre a través de la circulación sistémica. La aurícula izquierda recibe la sangre oxigenada que retorna de los pulmones a través de las cuatro venas pulmonares. El **ventrículo izquierdo** recibe la sangre desde la aurícula izquierda y la bombea hacia la aorta para su distribución en el resto del cuerpo.

El corazón contiene:

- Una musculatura de **músculo estriado cardíaco** cuya contracción impulsa la sangre.
- Un **esqueleto fibroso** que consta de cuatro anillos fibrosos alrededor de los orificios valvulares, dos trígonos fibrosos que conectan los anillos y la porción membranosa de los tabiques interauricular e interventricular. Los **anillos fibrosos** se componen de tejido conjuntivo denso irregular. Rodean la base de las dos arterias que salen del corazón

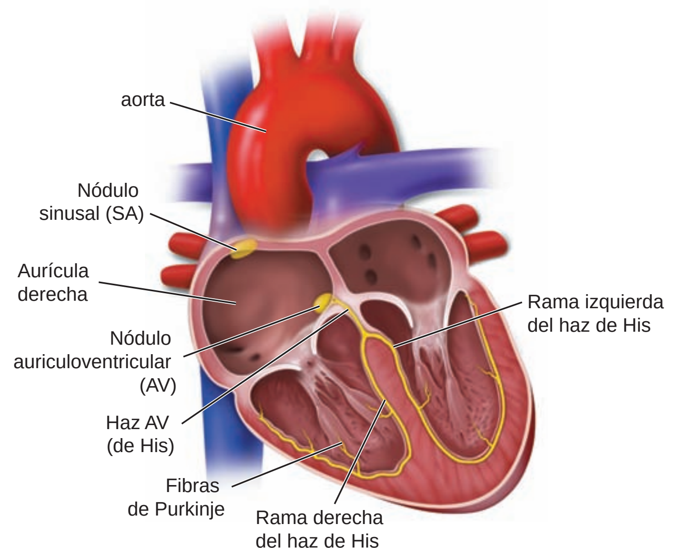


FIGURA 13-5 ▲ Cavidades cardíacas y sistemas de conducción de los impulsos. El corazón se muestra seccionado en un plano frontal para dejar expuesto su interior y las partes principales del sistema de conducción cardíaca (*coloreado en amarillo*). Los impulsos se generan en el nódulo sinusal (*SA*), se transmiten a través de la pared auricular hasta el nódulo auriculoventricular (*AV*) y después de atravesar el haz AV se distribuyen por las fibras Purkinje.

(aorta y tronco pulmonar) y los orificios que hay entre las aurículas y los ventrículos (orificio auriculoventricular [AV] derecho e izquierdo) (fig. 13-4). Estos anillos son el sitio de inserción para las valvas de las cuatro válvulas cardíacas que permiten el flujo sanguíneo en una sola dirección a través de los orificios. La porción membranosa del tabique interventricular carece de músculo cardíaco; consiste en un tejido conjuntivo denso que contiene un corto segmento del haz auriculoventricular del sistema de conducción cardíaca. El esqueleto fibroso provee puntos de fijación independientes para el miocardio auricular y ventricular. También actúa como aislante eléctrico porque impide el libre flujo de impulsos eléctricos entre las aurículas y los ventrículos.

- Un **sistema de conducción** para iniciar y propagar las despolarizaciones rítmicas, que causan las contracciones rítmicas del músculo cardíaco (fig. 13-5). Este sistema está formado por **células musculares cardíacas modificadas (fibras de Purkinje)**, que generan y conducen los impulsos eléctricos con rapidez a través del corazón. En la detención súbita del ritmo cardíaco normal que conduce al cese repentino de la circulación sanguínea y recibe el nombre de **paro cardíaco**, el sistema de conducción del corazón deja de producir o conducir los impulsos eléctricos que generan la contracción cardíaca para distribuir la sangre a los tejidos del cuerpo. El paro cardíaco súbito es una urgencia médica; el tratamiento de primeros auxilios como la reanimación cardiopulmonar (RCP) y la desfibrilación (la aplicación de una dosis terapéutica de energía eléctrica al corazón) puede mejorar las posibilidades de supervivencia. Si no se trata, el paro cardíaco conduce a la **muerte súbita**. Las patologías del ritmo asociadas con el paro cardíaco incluyen taquicardia (aceleración del ritmo cardíaco), fibrilación (contracciones irregulares, rápidas e ineficaces), bradicardia (ritmo cardíaco desacelerado) y asistolia (ausencia total de ritmo cardíaco).
- Los **vasos coronarios** que constan de dos **arterias coronarias** y las venas cardíacas. Las arterias coronarias derecha e izquierda proveen la sangre arterial al corazón. Se originan en un segmento inicial de la aorta ascendente cerca de la válvula aórtica, circundan la base del corazón y emiten ramas que convergen hacia la punta del órgano. El drenaje venoso del corazón se produce a través de varias **venas cardíacas**, la mayoría de las cuales desembocan en el seno coronario ubicado en la superficie dorsal del corazón. El seno coronario drena en la aurícula derecha.

La pared del corazón está compuesta de tres capas: epicardio, miocardio, y endocardio.

La organización estructural de la pared del corazón es continua en las aurículas y los ventrículos. La pared cardíaca está compuesta de tres capas. De afuera hacia adentro son las siguientes:

- El **epicardio**, que es también conocido como **capa visceral de la serosa pericárdica**, se adhiere a la superficie externa del corazón (fig. 13-6). Se compone de una sola capa de células mesoteliales, asi como de tejido conjuntivo

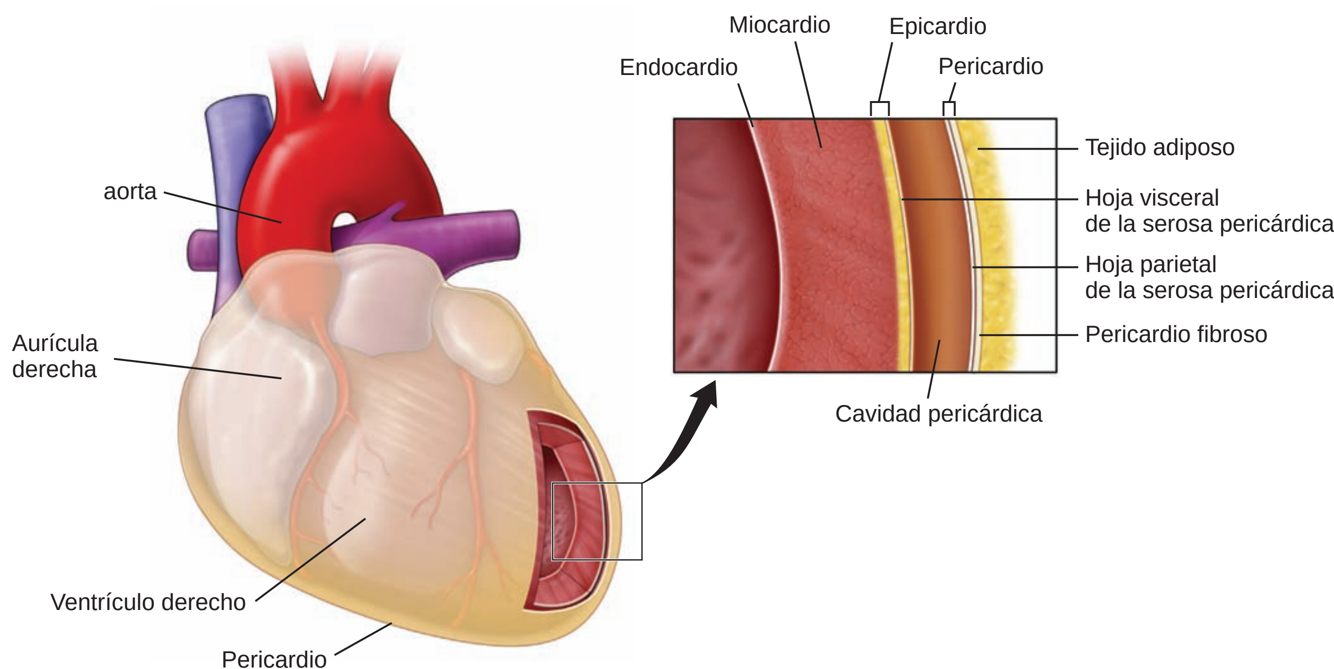


FIGURA 13-6 ▲ Capas del corazón y pericardio. Este diagrama esquemático muestra la relación anatómica entre las capas del corazón. En el mediastino medio, el corazón y las raíces de los grandes vasos están rodeados por el pericardio, que a menudo está cubierto por cantidades muy variables de tejido adiposo. El pericardio tiene dos capas: una capa fibrosa externa resistente llamada *pericardio fibroso* y una capa parietal serosa pericárdica que tapiza su superficie interna. La capa parietal de la serosa pericárdica, a la altura de los grandes vasos que entran o salen del corazón, se refleja para formar la capa visceral de la serosa pericárdica o epicardio. El epicardio reviste la superficie externa del corazón. La cavidad pericárdica es un espacio entre las capas visceral y parietal de la serosa pericárdica y está tapizada por células mesoteliales. Profundo con respecto al epicardio se encuentra el miocardio, que consiste en el músculo cardíaco. Debe tenerse en cuenta la pequeña cantidad de tejido adiposo del epicardio, que contiene las arterias coronarias y las venas cardíacas. La capa interna del miocardio se llama *endocardio* y tiene un revestimiento de mesotelio con una fina capa subyacente de tejido conjuntivo.

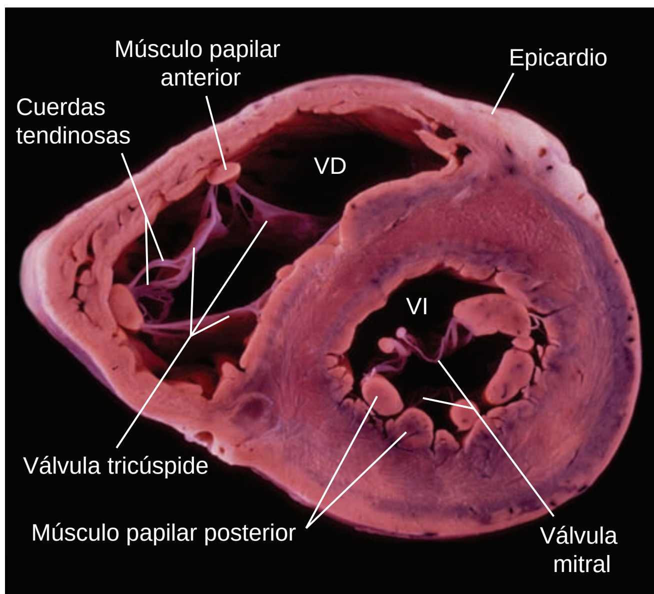


FIGURA 13-7 ▲ Corte horizontal a través de los ventrículos cardíacos. Esta fotografía muestra un corte transversal del corazón humano a la altura de los ventrículos. Pueden verse las valvas tanto de la válvula tricúspide en el ventrículo derecho como de la válvula mitral en el ventrículo izquierdo con sus adhesiones a las cuerdas tendinosas. También son visibles los cortes transversales de los músculos papilares en ambos ventrículos. Debe tenerse en cuenta las diferencias en el espesor entre la pared de los ventrículos derecho e izquierdo. El tejido adiposo del epicardio contiene ramas de las arterias coronarias y tributarias de las venas coronarias. *VD*: ventrículo derecho; *VI*, ventrículo izquierdo. (Cortesía del Dr. William D. Edwards).

y adiposo subyacente. Los vasos sanguíneos y los nervios que irrigan e inervan el corazón transcurren en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo que protege el corazón en la cavidad pericárdica. El epicardio se refleja a la altura de los grandes vasos que llegan y abandonan el corazón como la **capa parietal de la serosa pericárdica**, que tapiza la superficie interna del pericardio que rodea el corazón y las raíces de los grandes vasos. Por lo tanto, existe un espacio potencial que contiene una cantidad mínima (15- a 50 ml) de líquido seroso (pericárdico) entre las capas visceral y parietal de la serosa pericárdica. Este espacio se conoce como **cavidad pericárdica**; su revestimiento es de células mesoteliales (v. fig. 13-6). El trastorno en el que se acumula con rapidez un exceso de líquido (sangre o derrame pericárdico) en la cavidad pericárdica se llama **taponamiento cardíaco**. Las causas comunes son los traumatismos torácicos tanto penetrantes como romos y las roturas del miocardio o pericarditis (inflamación del pericardio). Este es un trastorno potencialmente mortal en el cual el líquido que se acumula comprime el corazón e impide el llenado adecuado de las cavidades cardíacas con la sangre. El alivio de la compresión se logra mediante la pericardiocentesis (un procedimiento para drenar el líquido de la cavidad pericárdica).

- **Miocardio**, que está formado por músculo cardíaco, el componente principal del corazón. Los detalles de la estructura histológica y la función del músculo cardíaco se comentan en el cap. 11, tejido muscular. El miocardio de las aurículas es sustancialmente más delgado que el de

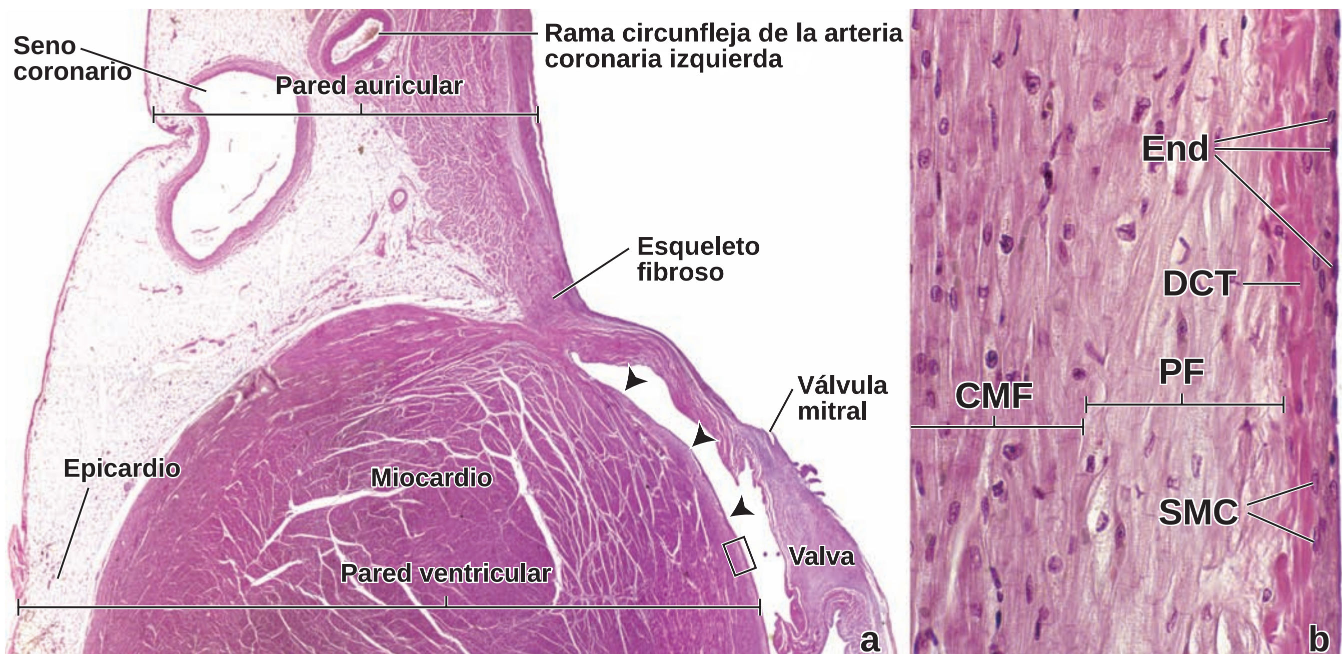


FIGURA 13-8 ▲ Fotomicrografía de la pared de la aurícula y del ventrículo izquierdo. a. Esta fotomicrografía muestra un corte sagital de la pared posterior de la aurícula y del ventrículo izquierdo. La línea de la sección cruza el surco coronario *(AV)* que aloja el seno coronario y la rama circunfleja de la arteria coronaria izquierda. Debe tenerse en cuenta que el corte ha interesado el anillo fibroso de la válvula mitral, que proporciona el sitio de inserción para el músculo de la aurícula y del ventrículo izquierdo y la cúspide de la válvula mitral. La pared ventricular consiste en tres capas: 1) endocardio *(puntas de flecha)*, 2) miocardio y 3) epicardio. Los vasos sanguíneos visibles se encuentran en el epicardio y están rodeados por tejido adiposo. Las capas de la válvula mitral aparecen con más aumento en la figura 13-9b. 35 X. **b.** Este gran aumento de la región incluida en el rectángulo muestra los rasgos característicos de la superficie interna del corazón. Debe tenerse en cuenta que el endocardio consiste en una capa interna escamosa de endotelio (End), una capa intermedia de tejido conjuntivo denso *(DCT)* subendotelial que contiene células de músculo liso *(SMC)* y una capa más profunda subendocárdica que contiene fibras de Purkinje *(PF)*. El miocardio contiene fibras musculares cardíacas *(CMF)* y puede verse a la izquierda. 120 X.

los ventrículos. Las aurículas reciben la sangre desde las venas grandes y la entregan a los ventrículos contiguos, un proceso que requiere una presión relativamente baja. El miocardio de los ventrículos es sustancialmente más grueso debido a la mayor presión necesaria para bombear la sangre a través de las circulaciones pulmonar y sistémica (fig. 13-7).

- **Endocardio**, que consiste de una capa interna de endotelio y tejido conjuntivo subendotelial, una capa media de tejido conjuntivo y células de músculo liso y una capa más profunda de tejido conjuntivo, que también se llama **capa subendocárdica**. Esta última es continua con el tejido conjuntivo del miocardio.
  El sistema de conducción del corazón (v. más adelante la sección "regulación intrínseca de la frecuencia cardíaca") se encuentra en la capa subendocárdica del endocardio.

El **tabique interventricular** es la pared que separa los ventrículos derecho e izquierdo. Contiene músculo cardíaco excepto en su porción membranosa. Ambas superficies del tabique están tapizadas por endocardio. El **tabique interauricular** es mucho más delgado que el anterior. Excepto en ciertas regiones localizadas que contienen tejido fibroso, este tabique posee una capa central de músculo cardíaco y un revestimiento de endocardio frente a cada cavidad atrial.

Las válvulas cardíacas son estructuras compuestas de tejido conjuntivo revestido por endocardio.

Las válvulas cardíacas están fijadas al complejo del esqueleto fibroso de tejido conjuntivo denso no moldeado, que forma los anillos fibrosos y rodea los orificios que contienen las válvulas (fig. 13-8). Cada válvula se compone de tres capas.

- **Fibrosa**, que forma el centro de la valva y contiene extensiones fibrosas del tejido conjuntivo denso no moldeado de los anillos del esqueleto cardíaco.
- **Esponjosa**, que está formada por el tejido conjuntivo laxo situado en el lado auricular o vascular de cada valva. Consiste en fibras elásticas y colágenas de disposición laxa infiltradas con un gran número de proteoglucanos. La esponjosa actúa como un amortiguador ya que reduce las vibraciones asociadas con el cierre de la válvula. También confiere flexibilidad y plasticidad a las cúspides de la valva. En las válvulas aórtica y pulmonar, la esponjosa situada en el lado del vaso sanguíneo recibe el adjetivo de **arterial**. Es el equivalente del tejido conjuntivo laxo situado en el lado auricular de las válvulas auriculoventriculares (AV) tricúspide y mitral, que recibe el adjetivo de **auricular**.
- **Ventricular**, que está contigua a la superficie ventricular de cada valva y tiene un revestimiento endotelial. Contiene tejido conjuntivo denso con muchas capas de fibras elásticas. En las válvulas AV, la capa ventricular se continúa con las **cuerdas tendinosas**, que son finos cordones fibrosos también revestidos por endotelio (fig. 13-9). Se extienden desde el borde libre de las válvulas AV hacia proyecciones musculares de la pared de los ventrículos llamadas **músculos papilares**.

Las valvas de la válvula son normalmente avasculares. Los pequeños vasos sanguíneos y el músculo liso se pueden en-

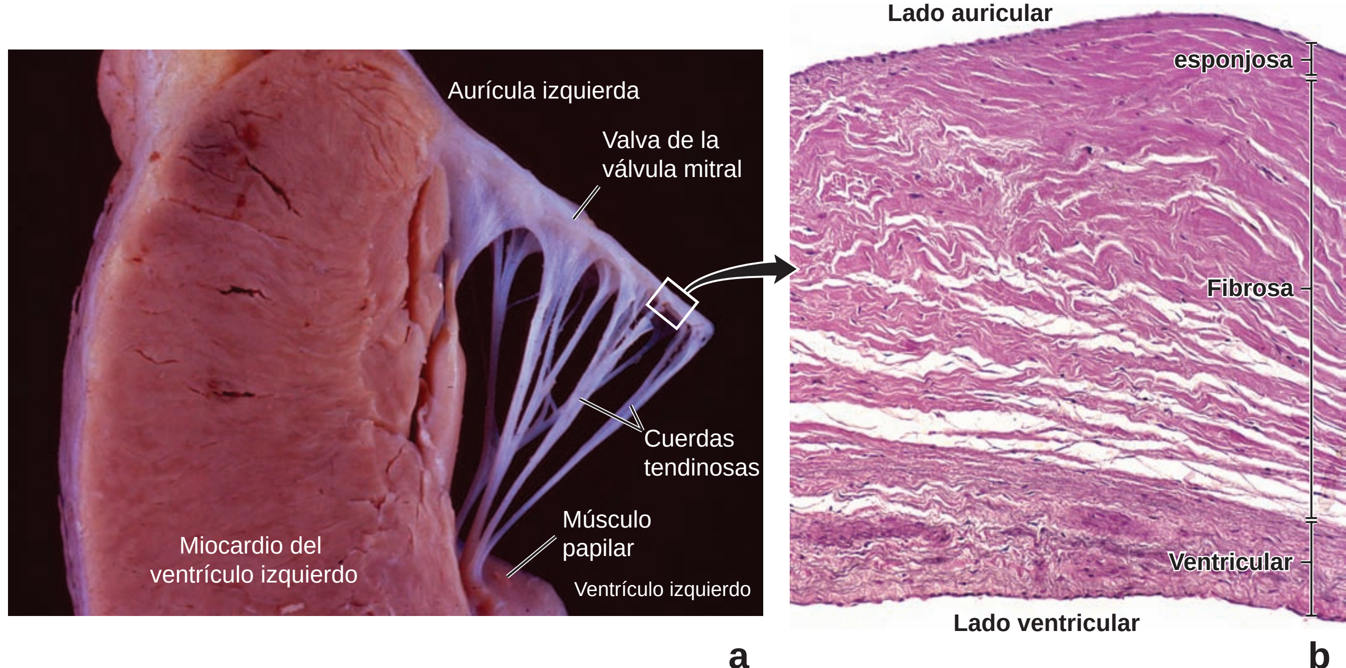


FIGURA 13-9 ▲ Válvula mitral del corazón humano. a. Esta fotografía muestra un corte sagital de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la valva posterior de la válvula mitral. Las cuerdas tendinosas se extienden desde el músculo papilar hasta el lado ventricular de la valva de la válvula mitral. Debe tenerse en cuenta el espesor del miocardio en el ventrículo izquierdo. La superficie interna brillante del corazón corresponde al endocardio; la superficie exterior del miocardio está cubierta por el epicardio. 2 X. (Cortesía del Dr. William D. Edwards). **b.** Fotomicrografía de una válvula mitral. Esta fotomicrografía muestra un corte a través de una de las dos valvas de la válvula mitral. Ambos lados de la valva están revestidos por el endotelio. Debe tenerse en cuenta que la válvula presenta una arquitectura de capas. Comenzando desde el lado auricular (*parte superior de la imagen*), la primera capa que hay debajo del endotelio es la esponjosa, que no está bien desarrollada en esta parte de la valva. La segunda capa es la fibrosa, que forma la mayoría del tejido conjuntivo denso en el centro de la válvula. La tercera capa, la ventricular, está formada por tejido conjuntivo denso que contiene fibras colágenas y elásticas. 125 X.

contrar sólo en la base de la valva. Las superficies valvulares están expuestas a la sangre y a las valvas son lo suficientemente delgadas como para permitir que las sustancias nutritivas y el oxígeno se difundan desde la sangre.

Varias enfermedades afectan a las válvulas del corazón, producen su degeneración (p. ej., calcificación, fibrosis) y causan un mal funcionamiento cardíaco por insuficiencia o estenosis de orificios valvulares. Estos trastornos, conocidos colectivamente como **enfermedades valvulares cardíacas** o **valvulopatías cardíacas**, incluyen cardiopatía reumática, endocarditis vegetante, estenosis valvular aórtica calcificada degenerativa y calcificación anular mitral. Por ejemplo, la fiebre reumática causa inflamación de las válvulas cardíacas (valvulitis). La inflamación induce la angiogénesis en la válvula y la vascularización de las capas valvulares que normalmente son avasculares. Estas alteraciones, que son muy comunes, afectan la válvula mitral (del 65 % al 70 %) y la válvula aórtica (del 20% al 25 %). Esta inflamación puede conducir a la sustitución progresiva del tejido elástico por masas irregulares de fibras colágenas con el consiguiente engrosamiento de la válvula. Las válvulas se vuelven rígidas e inflexibles, lo que afecta su capacidad de abrirse y cerrarse.

Regulación intrínseca de la frecuencia cardíaca

La contracción del corazón está sincronizada por fibras musculares cardíacas especializadas.

El músculo cardíaco se puede contraer de manera rítmica sin ningún estímulo directo desde el sistema nervioso. Para que el corazón actúe como una bomba efectiva, es necesario que las aurículas y los ventrículos se contraigan de una manera rítmica coordinada. La actividad eléctrica (impulsos eléctricos) que estimula las contracciones cardíacas, se inicia y se propaga por la acción del **sistema de conducción cardíaco**. La frecuencia de la despolarización del músculo cardíaco varía en las diferentes partes del sistema de conducción; la más rápida corresponde a las aurículas y la más lenta, a los ventrículos. El ciclo de contracción cardíaco se inicia en las aurículas para empujar la sangre hacia los ventrículos. A continuación, una onda de contracción ventricular comienza en el ápice del corazón y empuja la sangre hacia la aorta y el tronco pulmonar.

El **sistema de conducción cardíaco** consta de dos nódulos, el sinoauricular (o sinusal) y el auriculoventricular y una serie de fibras de conducción o haces. Los impulsos eléctricos son generados en el **nódulo sinusal (SA)**, un grupo de células musculares cardíacas especializadas que se ubican cerca de la unión de la vena cava superior y la aurícula derecha (v. fig. 13-5). Dado que tiene la frecuencia de despolarización más rápida, el nódulo SA también recibe el nombre de **marcapasos cardíaco**. La frecuencia de este marcapasos oscila entre 60 y 100 latidos por minuto. El nódulo SA inicia un impulso que se propaga a través de las fibras musculares cardíacas de las aurículas y a través de los haces internodales compuestos por fibras musculares cardíacas modificadas. El impulso llega así al **nódulo auriculoventricular (AV)** desde donde es conducido a través del esqueleto fibroso hacia los ventrículos por el **haz AV (de His)**. El haz se divide en una **rama derecha** y una **izquierda** más pequeña y después en **ramas subendoteliales**, comúnmente llamadas fibras de Purkinje. Los componentes del sistema de conducción transmiten impulsos a una velocidad unas cuatro veces más rápida que las fibras musculares cardíacas y son los únicos elementos que pueden propagar impulsos a través del esqueleto fibroso.

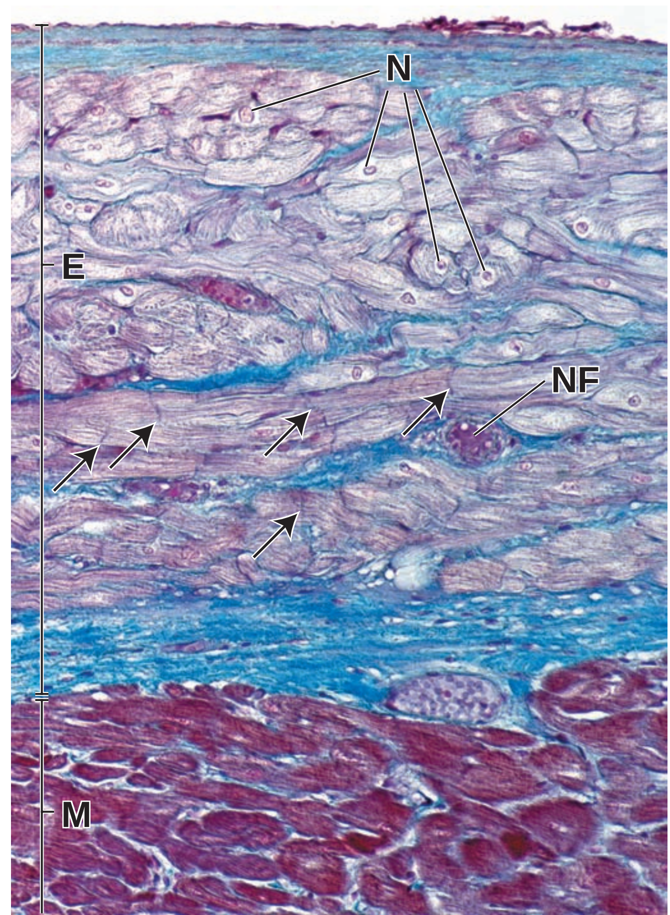


FIGURA 13-10 ▲ Fotomicrografía de la pared ventricular que contiene el sistema de conducción. Esta fotomicrografía muestra un corte de la pared ventricular de un corazón humano teñido con la técnica de Mallory-Azan. Las dos terceras partes superiores de la imagen corresponden al endocardio *(E)* que contiene una capa gruesa de fibras de Purkinje. La superficie luminal libre del ventrículo (arriba) está cubierta por endotelio y una capa subyacente de tejido conjuntivo subendotelial *(teñida de color azul)*. La capa más externa del endocardio contiene las fibras de Purkinje. Debe tenerse en cuenta los discos intercalares en las fibras *(flechas)*. Las fibras de Purkinje contienen gran cantidad de glucógeno, que aparecen como regiones homogéneas pálidas en la parte central de la célula rodeadas de las miofibrillas. Los núcleos *(N)* son redondeados y más grandes que los de las células musculares cardíacas en el miocardio *(M)*. Con frecuencia están rodeados por el citoplasma poco teñido, de la llamada región perinuclear de la célula. Debido al considerable tamaño de las células de Purkinje, los núcleos a menudo no quedan incluidos en el corte. Entre las fibras de Purkinje transcurren nervios *(NF)* que pertenecen al sistema nervioso autónomo. 320 X.

Si el nódulo SA deja de funcionar (p. ej., por una irrigación sanguínea insuficiente), entonces se hace cargo la región con la frecuencia intrínseca de despolarización siguiente. En esta situación, el nódulo AV impulsa las contracciones cardíacas a una velocidad de alrededor de 50 latidos por minuto. En el **bloqueo cardíaco completo** cuando se interrumpe la conducción de los impulsos eléctricos hacia los ventrículos, éstos se contraen con su propia frecuencia de alrededor de 30 a 40 latidos por minuto, impulsado por la despolarización de las fibras de Purkinje. Las fibras de Purkinje tienen la más baja frecuencia intrínseca de despolarización de todo el sistema de

conducción. La propagación de los impulsos eléctricos a través del miocardio puede verificarse y grabarse por medio de un **electrocardiograma (ECG)**. El ECG se obtiene mediante la colocación de electrodos en diferentes puntos de la piel a distancias específicas del corazón. Los electrodos registran la actividad eléctrica del corazón al medir las diferencias de voltaje entre los diferentes puntos. La propagación coordinada de la actividad eléctrica a través del corazón es responsable de la forma de las onda del ECG, cuyo análisis minucioso puede proporcionar información sobre la frecuencia cardíaca, ritmo cardíaco, tiempos de conducción a través de diversas partes del corazón, efectos de concentración de los electrolitos, efectos de la medicación cardíaca y ubicación de las lesiones patológicas (isquémicas) del corazón.

Las **células musculares cardíacas nodales,** tanto del nódulo SA como del nódulo AV, son fibras musculares cardíacas modificadas que son más pequeñas que las células musculares auriculares circundantes. Contienen menos miofibrillas y carecen de discos intercalares típicos. El haz de His, sus ramas y las fibras de Purkinje también se componen de células musculares cardíacas modificadas, de tamaño mayor que las células musculares ventriculares circundantes (fig. 13-10 y lámina 32, pág. 470).

Las ramificaciones terminales del sistema de conducción consisten en fibras de Purkinje.

Las **células cardíacas de conducción** que componen el haz de His se originan en el nódulo AV, pasan por el esqueleto fibroso del corazón, transcurren a lo largo de ambos lados del tabique interventricular (v. fig. 13-5) y terminan como fibras de Purkinje en el miocardio de la ventrículos. Las células que forman las **fibras de Purkinje** son más grandes que las células musculares ventriculares. Sus miofibrillas se encuentran en la periferia de la célula. Los núcleos son redondeados y son más grandes que los de las células del músculo cardíaco en el miocardio. Debido al considerable tamaño de las células, a menudo el núcleo no está incluido en el plano de corte. En las fibras de Purkinje hay discos intercalares, pero su aspecto y cantidad varían según su ubicación. Las células son positivas para la tinción de ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS) debido a la gran cantidad de glucógeno que contienen. Con hematoxilina y eosina (H&E) y la mayoría de otras coloraciones, la porción central de la célula provista de glucógeno aparece homogénea y se tiñe pálidamente (v. fig. 13-10). Debido al glucógeno almacenado, las células de las fibras de Purkinje son más resistentes a la hipoxia que las células musculares ventriculares.

Regulación sistémica de la función cardíaca

Como ya se mencionó, el **corazón late en forma independiente** de cualquier estimulación nerviosa. Este ritmo cardíaco espontáneo puede ser alterado por los impulsos nerviosos en la división tanto simpática como parasimpática del sistema nervioso autónomo. Los **nervios autónomos** no inician la contracción del músculo cardíaco, sino más bien regulan la frecuencia cardíaca **(efecto cronotrópico)** según las necesidades inmediatas del cuerpo.

La estimulación de los nervios parasimpáticos disminuye la frecuencia cardíaca.

La **inervación parasimpática** del corazón se origina en el nervio vago (nervio craneal X). Las fibras parasimpáticas presinápticas establecen sinapsis con las neuronas postsinápticas dentro del corazón. Sus fibras postsinápticas cortas terminan principalmente en los nódulos SA y AV, pero también se extienden hacia las arterias coronarias que irrigan el corazón. La liberación del neurotransmisor **acetilcolina** desde las terminaciones de estas fibras disminuye el ritmo cardíaco (un efecto conocido como **bradicardia**), reduce la fuerza del latido cardíaco y contrae las arterias coronarias.

La estimulación de los nervios simpáticos aumenta la frecuencia cardíaca.

Las **fibras simpáticas presinápticas** que inervan el corazón se originan en las astas laterales de los segmentos T1 a T6 de la médula espinal. Conducen las señales eléctricas hacia los cuerpos celulares de las neuronas postsinápticas situados en los ganglios paravertebrales cervicales y torácicos de los troncos simpáticos (v. fig. 12-25, pág. 412). Las **fibras sinápticas** terminan en los nódulos SA y AV, se extienden hacia el miocardio y también pasan a través del epicardio para llegar a las

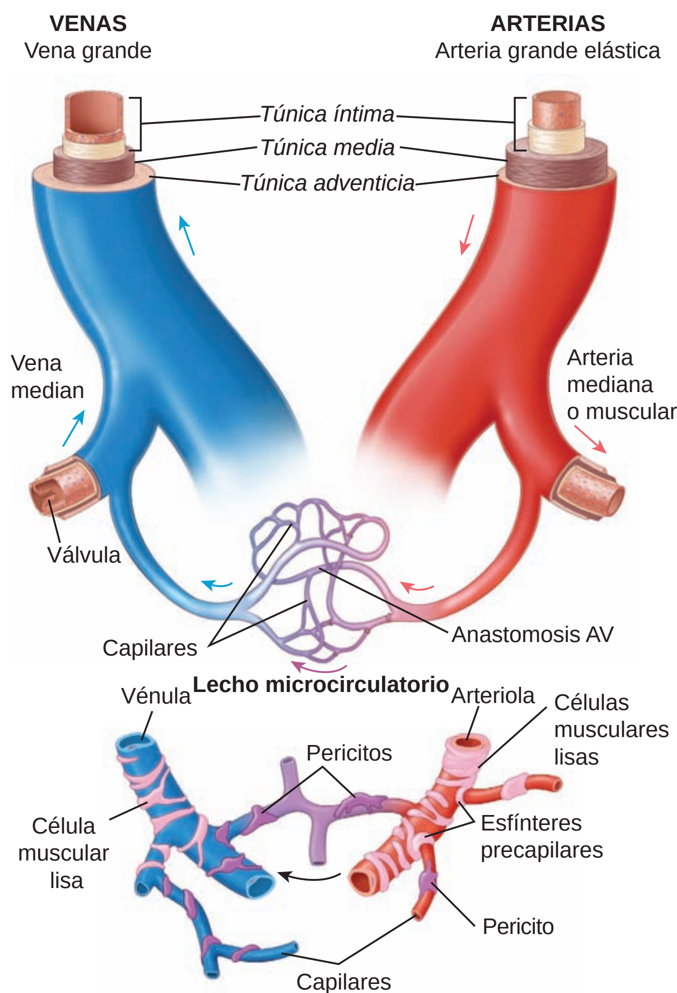


FIGURA 13-11 ▲ Diagrama esquemático de las principales características morfológicas de los vasos sanguíneos. En *los dos paneles superiores* están señaladas las capas o túnicas que componen la pared vascular. En el *panel inferior* se ilustra la organización del lecho microcirculatorio en ciertas partes del cuerpo. Debe tenerse en cuenta la ubicación de los pericitos y su relación con la lámina basal. En el lecho microcirculatorio también se muestra una anastomosis arteriovenosa *(AV)*.

arterias coronarias. Las fibras autónomas secretan **noradrenalina** que regula la frecuencia de los impulsos provenientes del nódulo SA. El componente simpático hace que se incremente la frecuencia de contracción (efecto conocido como **taquicardia**) y aumenta la fuerza de contracción muscular. La estimulación simpática produce la dilatación de las arterias coronarias por la inhibición de su contracción.

Las hormonas circulantes y otras sustancias pueden regular la frecuencia cardíaca y la fuerza de la contracción.

Los cambios en la fuerza y la frecuencia de las contracciones del músculo cardíaco son regulados por las hormonas secretadas por la médula suprarrenal. Estas hormonas incluyen **adrenalina** y **noradrenalina** que llegan a las células musculares del corazón a través de la circulación coronaria. La activación de los receptores adrenérgicos (principalmente de tipo β_1) por la adrenalina y, con menos eficacia, por la noradrenalina, aumenta la fuerza de contracción (**efecto inotrópico positivo**) y la frecuencia cardíaca (**efecto cronotrópico positivo**). Otras sustancias que tienen efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos en el corazón incluyen Ca^{2+}, hormonas tiroideas, cafeína, teofilina y glucósido cardíaco digoxina. Estas sustancias aumentan la concentración intracelular del Ca^{2+} en las células musculares cardíacas. Las sustancias que ejercen **efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos** en el músculo cardíaco incluyen antagonistas de los receptores adrenérgicos, como

TABLA 13-1 Características de los vasos sanguíneos

Vaso	Diámetro	Túnica íntima (capa interna)	Túnica media (capa intermedia)	Túnica adventicia (capa externa)
Arterias				
Arteria grande (arteria elástica)	>10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso Membranas elásticas	Tejido conjuntivo Fibras elásticas
Arteria media (arteria muscular)	2–10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna prominente	Músculo liso Fibras colágenas Relativa escasez de tejido elástico	Más delgada que la túnica media Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas
Arteria pequeña	0,1–2 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna	Músculo liso (8-10 capas celulares) Fibras colágenas	Más delgada que la túnica media Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas
Arteriola	10–100 µm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso (1-2 capas celulares)	Más delgada que la túnica media Fina vaina de tejido conjuntivo mal definida
Capilar	4–10 µm	Endotelio	No hay	No hay
Venas				
Vaso	**Diámetro**	**Túnica íntima (capa interna)**	**Túnica media (capa intermedia)**	**Túnica adventicia (capa externa)**
Vénula poscapilar	10–50 µm	Endotelio Pericitos	No hay	No hay
Vénula muscular	50–100 µm	Endotelio	Músculo liso (1-2 capas celulares)	Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas
Vena pequeña	0,1–1 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso (2-3 capas)	Músculo liso (2-3 capas continuas con la túnica íntima) Músculo liso Fibras colágenas	Más gruesa que la túnica media Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas
Vena mediana	1–10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso Membrana elástica interna en algunos casos	Músculo liso (2-15 capas) Fibras colágenas	Más gruesa que la túnica media Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas
Vena grande	>10 mm	Endotelio Tejido conjuntivo Músculo liso	Músculo liso (2-15 capas) Fibras colágenas	Más gruesa que la túnica media Tejido conjuntivo Algunas fibras elásticas, músculo liso longitudinal Mucho más gruesa que la túnica media

el propranolol o los bloqueadores de los conductos de Ca^{2+}. Estas sustancias disminuyen la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción del músculo cardíaco.

El sistema nervioso central verifica la tensión arterial y la función cardíaca a través de los receptores especializados, ubicados en el sistema cardiovascular.

La actividad del sistema cardiovascular está vigilado por centros especializados en el sistema nervioso central (SNC). En las paredes de los grandes vasos sanguíneos cercanos al corazón y dentro del corazón mismo, hay receptores nerviosos sensoriales especializados que proveen información aferente sobre la presión arterial. La información recibida de todos los tipos de **receptores cardiovasculares** inicia los reflejos fisiológicos adecuados. Los receptores funcionan como:

- **Barorreceptores** (receptores de alta presión), que detectan la tensión arterial general. Estos receptores están ubicados en el seno carotídeo y en el arco aórtico.

CUADRO 13–1 Correlación clínica: aterosclerosis

Las **lesiones ateroscleróticas** son las alteraciones más comunes adquiridas de los vasos sanguíneos. Más de la mitad de las muertes anuales en Estados Unidos están relacionadas con complicaciones de la enfermedad aterosclerótica, entre ellas la **cardiopatía isquémica** (v. cuadro 13-3), infarto de miocardio, la apoplejía y la gangrena de los miembros. Las lesiones se desarrollan principalmente en la túnica íntima de las arterias elásticas grandes después de una lesión endotelial, lo que conduce a la **disfunción endotelial.** Los factores que predisponen a lesiones endoteliales incluyen colesterol de baja densidad (LDL) elevado, hiperlipidemia, hiperglucemia (en la diabetes), hipertensión, aumento de las concentraciones de toxina asociadas con el consumo de cigarrillos y ciertas infecciones viricas y bacterianas causadas por citomegalovirus (CMV) o *chlamydia pneumoniae*, respectivamente. La alteración de la función del endotelio vascular conduce a una mayor expresión de moléculas de adhesión de superficie (p. ej., ICAM-1), aumento de la permeabilidad al colesterol LDL y un incremento de la adherencia de los leucocitos (principalmente monocitos) al endotelio. La lesión endotelial aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno como O_2^-, H_2O_2, OH–, y ONOO–, que a su vez oxidan las LDL en la túnica íntima de la arteria. En respuesta a esta lesión, los monocitos provenientes del torrente sanguíneo se introducen en la túnica íntima y se diferencian en macrófagos. Los macrófagos fagocitan LDL oxidadas, lentamente se transforman en **células espumosas** con un aspecto en espumadera característico del citoplasma cargado de vesículas de contenido lipídico. Las células espumosas y linfocitos T infiltrados forman la lesión aterosclerótica inicial o **estría lipídica**. En esta lesión temprana, las células de músculo liso de la túnica media proliferan y migran hacia la estría lipídica en respuesta al factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) producido por las células endoteliales. En etapas posteriores, esta lesión se somete a un remodelado adicional y se convierte en la **placa fibrolipídica**

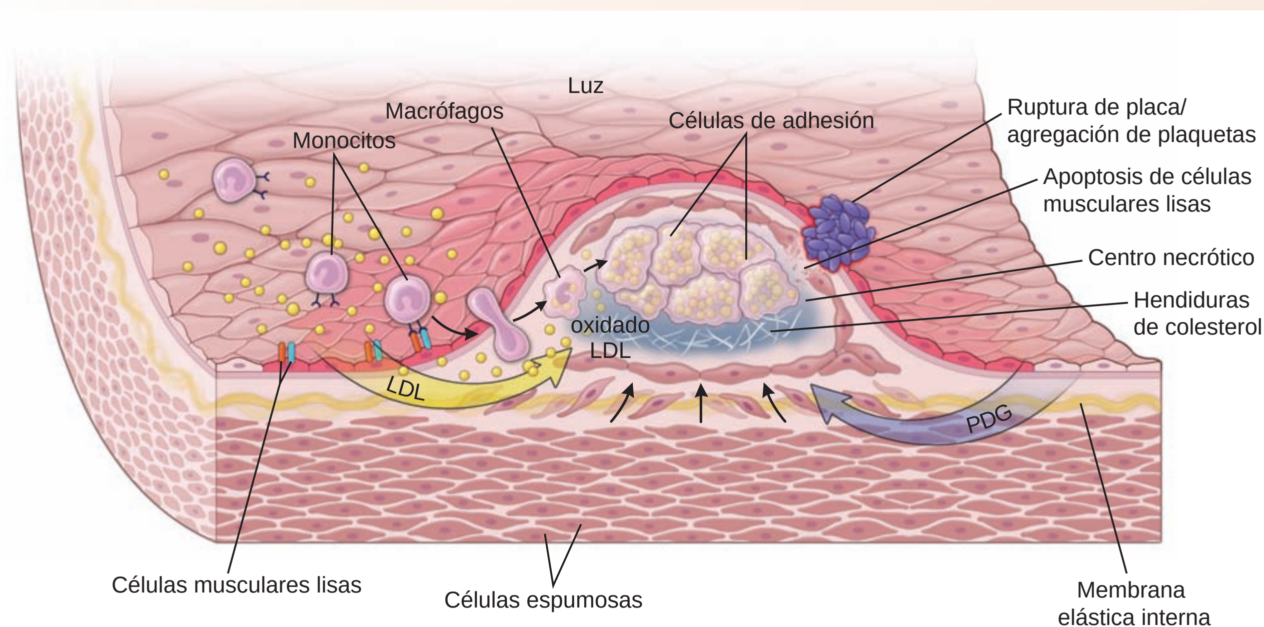


FIGURA C13-1.1 ▲ Diagrama esquemático de las interacciones celulares en la formación de una placa ateromatosa. Las células endoteliales disfuncionales *(en color rojo)* incrementan la expresión de moléculas de adhesión celular y aumentan la permeabilidad de las moléculas de colesterol LDL *(flecha amarilla)*. Los monocitos circulantes se adhieren al endotelio lesionado y migran entre las células endoteliales a la túnica íntima, donde se diferencian en macrófagos. Los radicales libres producidos por las células endoteliales oxidan las LDL, que posteriormente son fagocitadas por los macrófagos. El factor de crecimiento derivado de plaquetas *(PDGF)* y otros factores de crecimiento *(flecha azul)* liberados de las células endoteliales estimulan la migración de las células de músculo liso de la túnica media hacia la túnica íntima. Las células espumosas derivadas de macrófagos (y también de células de músculo liso) acumulan LDL intracelular, mientras que el colesterol se deposita en los cristales dentro del centro necrótico. En la túnica íntima, las células de músculo liso producen grandes cantidades de matriz extracelular (proteoglucanos, colágeno) que aumentan aún más el espesor de la túnica íntima.

(continúa en página 447)

conforme las células musculares lisas migran desde la túnica media y sintetizan colágeno para formar una cápsula protectora de tejido conjuntivo que encierra el núcleo de lípidos crecientes (fig. C13-1.1). Una gruesa capa de tejido conjuntivo fibroso en el que están dispersas células de músculo liso, macrófagos, células espumosas, linfocitos T, cristales de colesterol y detritos celulares recibe el nombre de **placa ateromatosa**. La progresión de la placa se caracteriza por la acumulación de lípidos y el aumento de la actividad enzimática que degradan la matriz con la acumulación de tejido necrótico. La pérdida gradual de las células de músculo liso por apoptosis y la pérdida de la integridad del endotelio conducen a la ruptura de la placa con una posterior unión y coagulación de plaquetas (trombosis). En las lesiones avanzadas la estasis sanguínea y la coagulación pueden conducir a la oclusión del vaso. Otros cambios que se observan en las lesiones avanzadas incluyen el adelgazamiento de la túnica media, la calcificación de los lípidos extracelulares acumulados y la acumulación de cristales de colesterol visibles en cortes histológicos como espacios abiertos, en forma de aguja llamados *hendiduras de colesterol* (fig. C13-1.2ab). La progresión de las lesiones simples a lesiones complicadas se puede encontrar en algunas personas ya en sus 20 años y en la mayoría de las personas hacia los 50 años o 60 años.

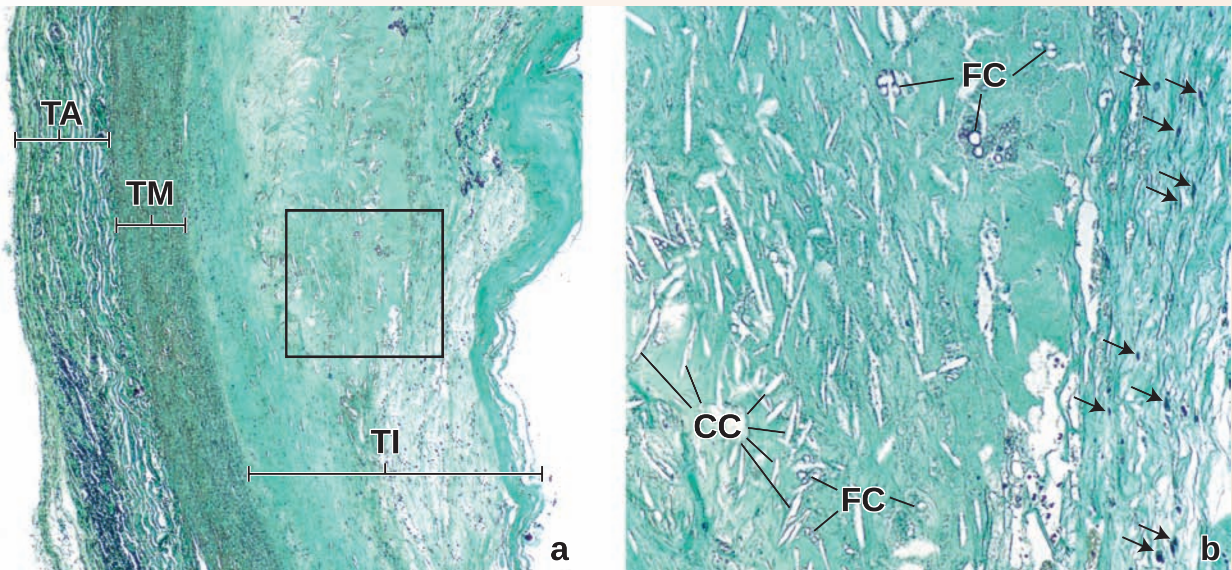


FIGURA C13-1.2 ▲ Fotomicrografías de una lesión ateromatosa. a. Esta muestra proviene de una aorta humana y se ha teñido con la técnica tricrómica de Masson. La lesión, que recibe el nombre de *placa fibrosa*, consiste en fibras de tejido conjuntivo, células de músculo liso, macrófagos que contienen grasa (células espumosas) y material necrótico. Ocupa el sitio de la túnica íntima *(TI)*, cuyo espesor ha aumentado mucho. *TM*, túnica media; *TA*, túnica adventicia. 40 X. **b.** Aumento mayor de la región incluida en el recuadro de a. A la *derecha*, es visible parte del tejido conjuntivo fibroso de la placa. Las *flechas* señalan los núcleos de las células de músculo liso que han producido las fibras colágenas de la placa fibrosa. También pueden verse las células espumosas *(FC)* y las características grietas de colesterol *(CC)*. Estos últimos son los espacios ocupados anteriormente por cristales de colesterol que se han disuelto durante la preparación de la muestra. El resto de la placa consiste en material necrótico y lípidos. 240 X.

- **Receptores de volumen** (receptores de presión baja), que están situados dentro de las paredes de las aurículas y los ventrículos. Detectan la presión venosa central y proveen información al SNC acerca de la distensión cardíaca.
- **Quimiorreceptores**, que detectan alteraciones en el oxígeno, en la tensión dióxido de carbono y en el pH. Estos receptores son el **cuerpo carotídeo** y el **cuerpo aórtico**, que están ubicados en la bifurcación de las carótidas y en el arco aórtico, respectivamente.

Los cuerpos carotídeos constan de cordones y grupos irregulares de células epitelioides. Una fuente abundante de fibras nerviosas está asociada con estas células. Los elementos nerviosos son tanto aferentes como eferentes. La estructura de los cuerpos aórticos es, en esencia, similar a la de los cuerpos carotídeos. Ambos receptores funcionan en reflejos nerviosos que permiten el ajuste del volumen cardíaco y la frecuencia respiratoria.



CARACTERÍSTICAS GENERALES DE ARTERIAS Y VENAS

Capas de la pared vascular

Las paredes de las arterias y las venas están compuestas por tres capas llamadas túnicas.

Las tres capas de la pared vascular, desde la luz hacia fuera (fig. 13-11 y lámina 33, pág. 472) son las siguientes:

- **Túnica íntima**, es la capa más interna de la pared del vaso, consta de tres componentes: 1) una capa simple de células epiteliales escamosas, el **endotelio**; 2) la **lámina basal** de las células endoteliales (una delgada capa extracelular

compuesta principalmente por colágeno, proteoglucanos, y glucoproteínas) y 3) la **capa subendotelial**, que consta de tejido conjuntivo laxo. En este tejido conjuntivo laxo a veces se encuentran células musculares lisas. La capa subendotelial de la íntima en las arterias y arteriolas contiene una capa o lámina de material elástico fenestrado que recibe el nombre de **membrana elástica interna**. Las fenestraciones permiten que las sustancias se difundan con facilidad a través de la capa y alcancen las células más profundas dentro de la pared del vaso.

- La **túnica media**, o capa media, se compone principalmente de capas organizadas en estratos circunferenciales de células musculares lisas. En las arterias, esta capa es relativamente gruesa y se extiende desde la membrana elástica interna hasta la **membrana elástica externa**. La membrana elástica externa es una lámina de elastina que separa la túnica media de la túnica adventicia. Entre las células musculares lisas de la túnica media hay cantidades variables de elastina, fibras reticulares y proteoglucanos. Las hojas o láminas de elastina son fenestradas y están dispuestas en capas circulares concéntricas. Todos los componentes extracelulares de la túnica media son producidos por las células musculares lisas.
- **Túnica adventicia**, es la capa de tejido conjuntivo más externa, se compone principalmente de tejido colágeno de disposición longitudinal y algunas fibras elásticas. Estos elementos del tejido conjuntivo se mezclan gradualmente con el tejido conjuntivo laxo que rodea los vasos. El espesor de la túnica adventicia oscila entre relativamente delgado en la mayor parte del sistema arterial hasta bastante grueso en las vénulas y venas, donde es el componente principal de la pared vascular. Además, la túnica adventicia de las arterias y las venas grandes contiene un sistema de vasos llamados ***vasa vasorum*** que irriga las paredes vasculares, al igual que una red de nervios autónomos llamados ***nervi vasorum*** (***vascularis***) que controlan la contracción del músculo liso en las paredes de los vasos.

Desde el punto de vista histológico, los diversos tipos de arterias y venas se distinguen unos de otros por el espesor de la pared vascular y las diferencias en la composición de las capas. La tabla 13-1 reseña las características de los diversos tipos de vasos sanguíneos.

Endotelio vascular

En el cuerpo humano adulto, el sistema circulatorio consta de alrededor de 96 500 km de vasos de diferentes tamaños cuya superficie interna está tapizada por un epitelio plano simple llamado **endotelio**. El endotelio está formado por una capa continua de **células endoteliales** aplanadas, alargadas y de forma poligonal que se alinean con sus ejes mayores en la dirección del flujo sanguíneo. En la superficie luminal, expresan una gran variedad de **moléculas de adhesión** y **receptores superficiales** (es decir, lipoproteína de baja densidad [LDL], insulina e histamina). Las células endoteliales desempeñan un papel importante en la homeostasis de la sangre. Las propiedades funcionales de estas células cambian en respuesta a diversos estímulos. Este proceso, conocido como **activación endotelial**, también es responsable de la patogénesis de muchas vasculopatías (p. ej., aterosclerosis; cuadro 13-1). Entre los inductores de la activación endotelial se encuentran los antígenos bacterianos y viríсos, las citotoxinas, los componentes del complemento, los productos lipídicos y la hipoxia. Las células endoteliales activadas presentan nuevas moléculas de adhesión en su superficie y producen diferentes clases de citocinas, linfocinas, factores de crecimiento y moléculas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, así como moléculas que controlan la coagulación de la sangre.

Las células endoteliales participan en la integridad estructural y funcional de la pared vascular.

Las **células endoteliales** son participantes activas en una variedad de interacciones entre la sangre y el tejido conjuntivo subyacente y son responsables de muchas de las propiedades de los vasos (tabla 13-2). Estas propiedades incluyen las siguientes:

- **Mantenimiento de una barrera de permeabilidad selectiva**, permite el paso selectivo de las pequeñas y grandes moléculas de la sangre hacia los tejidos y viceversa. Este movimiento está relacionado con el tamaño y la carga eléctrica de las moléculas. El endotelio es permeable para las moléculas hidrófobas (liposolubles) pequeñas (p. ej., oxígeno, dióxido de carbono) que pasan con facilidad a través de la bicapa lipídica de la membrana celular endotelial (un proceso denominado **difusión simple**). Sin embargo, el agua y las moléculas hidrófilas (hidrosolubles) (p. ej., glucosa, aminoácidos, electrolitos) no pueden difundirse a través de la membrana de las células endoteliales. Estas moléculas y solutos deben ser transportados activamente a través de la membrana plasmática y liberarse en el espacio extracelular (**vía transcelular**) o atravesar las *zonula occludens* entre dos células epiteliales (**vía paracelular**; v. cap. 5, tejido epitelial). La vía transcelular utiliza numerosas vesículas pinocíticas pequeñas (una forma de endocitosis independiente de claritina) para transportar un gran volumen de material de la sangre hacia la célula. Además, algunas moléculas específicas (p. ej., LDL, colesterol, transferrina) se transportan en una **endocitosis mediada por receptores** (un proceso dependiente de claritina), utiliza receptores específicos de la superficie endotelial. En algunos vasos sanguíneos, las moléculas más grandes se transportan a través de fenestraciones dentro de las células endoteliales que se ven en los preparados para la microscopia electrónica de transmisión (MET).
- **Mantenimiento de una barrera no trombogénica** entre las plaquetas de la sangre y el tejido subendotelial que se realiza por la producción de **anticoagulantes** (agentes que previenen la coagulación como la trombomodulina y otros) y **sustancias antitrombogénicas** (agentes que impiden o interfieren con la agregación plaquetaria y la liberación de factores que causan la formación de coágulos, o **trombos**, como la prostaciclina [PGI_2] y el activador del plasminógeno del tejido). El endotelio normal no sustenta la adherencia de las plaquetas o la formación de trombos en su superficie. En la lesión, las células endoteliales hace que se liberen **agentes protrombógenos** (agentes que promueven la formación de trombos), como el factor de von Willebrand o el inhibidor del activador del plasminógeno.
- **Modulación del flujo sanguíneo** y **la resistencia vascular** se consigue mediante la secreción de **vasoconstrictores** (endotelinas, enzima convertidora de angiotensina

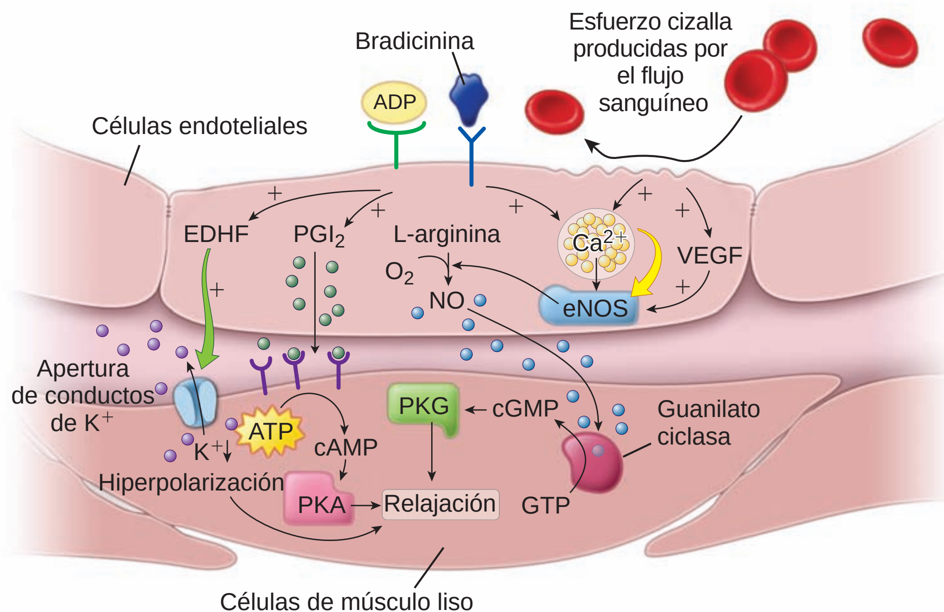


FIGURA 13-12 ▲ **Mecanismo molecular de la vasodilatación.** La relajación de las células de músculo liso en la pared del vaso sanguíneo provoca un aumento de su diámetro y disminuye la resistencia vascular y la tensión arterial sistémica. El óxido nítrico *(NO)* producido en las células endoteliales por la óxido nítrico sintetasa endotelial *(eNOS)* es una molécula importante que regula la relajación del músculo liso vascular. Otras moléculas incluyen ADP, factor de crecimiento endotelial vascular *(VEGF)*, bradicinina, prostaciclina *(PGI_2)* y factor hiperpolarizante derivado del endotelio *(EDHF)*. Las fuerzas de cizallamiento producidas entre los eritrocitos y células endoteliales, así como el VEGF activan la eNOS, lo cual aumenta la síntesis de NO. Una vez que se produce NO, se difunde al músculo liso subyacente y por medio de la acción de la guanilato ciclasa activa la producción de cGMP, el que a su vez activa las vías metabólicas de la proteína cinasa G *(PKG)* dependiente de cGMP y causa la relajación del músculo liso. El estrés metabólico de las células endoteliales causado por el aumento de la concentración de ADP o PGI_2 estimula las vías metabólicas de la proteína cinasa A *(PKA)* en el músculo liso, lo que produce su relajación. Además, el EDHF abre los conductos de potasio para generar una hiperpolarización de las membranas celulares del músculo liso, lo que lleva adicionalmente a su relajación. (Basado en Noble A, R Johnson, Thomas A, Bajo P. *The Cardiovascular System*. London, New York: Churchill Livingstone, 2005).

[ACE], prostaglandina H_2, tromboxano A_2) y **vasodilatadores** (óxido nitroso [NO], prostaciclina). Este tema se trata con más detalle en la siguiente sección.

- **Regulación y modulación de respuestas inmunitarias** por el control de la interacción de los linfocitos con la superficie endotelial, que se consigue principalmente a través de la expresión de moléculas de adhesión y sus receptores en la superficie endotelial libre, así como por la secreción de tres clases de interleucinas (IL-1, IL-6 e IL-8).
- **Síntesis hormonal y otras actividades metabólicas** son realizadas por la síntesis y secreción de diversos **factores de crecimiento**, por ejemplo, factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (CSF) como el CSF de granulocitos macrófagos (GM-CSF), CSF de granulocitos (G-CSF) y CSF de macrófagos (M-CSF); factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). Las células endoteliales también sintetizan inhibidores del crecimiento, como la heparina y el factor de crecimiento transformador β (TGF-β). Las células endoteliales funcionan en la conversión de angiotensina I a angiotensina II en el sistema renina-angiotensina que controla la presión arterial, así como en la inactivación o la conversión de varios compuestos transportados en la sangre (noradrenalina, trombina, prostaglandinas, bradicinina y serotonina) en sus formas inactivas.
- **Modificación de las lipoproteínas** por oxidación. Las lipoproteínas, en su mayoría LDL con un alto contenido de colesterol y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), se oxidan por los radicales libres producidos por las células endoteliales. Las LDL modificadas, a su vez, son incorporadas por endocitosis con rapidez por los macrófagos que forman **células espumosas** (v. fig. R13-1.1). Las células espumosas son un rasgo característico en la formación de las placas ateromatosas.

El endotelio de los vasos sanguíneos controla la contracción y la relajación de las células de músculo liso en la túnica media, lo cual influye sobre el flujo y la presión de sangre.

El **factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)** fue históricamente uno de los primeros compuestos descubiertos en las células endoteliales que causaba dilatación de los vasos sanguíneos. Durante años, los investigadores tuvieron dificultades para caracterizar el EDRF desde el punto de vista químico. Ahora se sabe que la mayoría de los efectos vasculares del EDRF se pueden atribuir al **óxido nítrico (NO)** y sus compuestos afines, que son liberados por las células endoteliales en las arterias, los capilares sanguíneos e incluso los capilares linfáticos. Como compuesto químico, el NO es un gas con una vida media fisiológica muy breve, cuantificable en segundos; de ahí, la dificultad en llegar a su descubrimiento.

Las fuerzas de cizallamiento producidas durante la interacción del flujo sanguíneo con las células endoteliales vasculares, inician la dilatación de los vasos sanguíneos causada por óxido nítrico (NO).

La **vasodilatación** (la relajación de las células de músculo liso) aumenta el diámetro luminal de los vasos, disminuye la resistencia vascular y la presión arterial sistémica. El **óxido nítrico (NO)** derivado del endotelio es uno de varios reguladores

TABLA 13-2 Reseña de las propiedades y las funciones de las células endoteliales

Propiedades principales	Funciones asociadas	Moléculas activas que intervienen
Mantenimiento de una barrera de permeabilidad selectiva	Difusión simple Transporte activo Pinocitosis Endocitosis mediada por receptores	Oxígeno, dióxido de carbono Glucosa, aminoácidos, electrolitos Agua, moléculas pequeñas, proteínas solubles LDL, colesterol, transferrina, factores de crecimiento, anticuerpos, complejos MHC
Mantenimiento de una barrera no trombogénica	Secreción de anticoagulantes Secreción de agentes antitrombogénicos Secreción de agentes protrombogénicos	Trombomodulina Prostaciclina (PGI2), activador del plasminógeno de los tejidos (TPA), antitrombina III, heparina Tromboplastina de los tejidos, factor de Von Willebrand, inhibidor del activador del plasminógeno
Modulación del flujo sanguíneo y de la resistencia vascular	Secreción de vasoconstrictores Secreción de vasodilatadores	Endotelina, enzima convertidora de angiotensina (ACE) Factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)/óxido nítrico (NO), prostaciclina
Regulación de la proliferación celular	Secreción de factores estimulantes del crecimiento Secreción de factores inhibidores del crecimiento	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores estimulantes de colonias hematopoyéticas (GM-CSF, CSF, M-CSF) Heparina, factor de crecimiento transformador β (TGF-β)
Regulación de las respuestas inmunitarias	Regulación de la migración de los leucocitos por la expresión de moléculas de adhesión Regulación de las funciones inmunitarias	Selectinas, integrinas, moléculas marcadoras CD Interleucinas (IL-1, IL-6, IL-8), moléculas de MHC
Mantenimiento de la matriz extracelular	Síntesis de lámina basal Síntesis de glucocáliz	Colágeno tipo IV, laminina Proteoglucanos
Participación en el metabolismo de las lipoproteínas y el colesterol	Produccionn de radicales libres Oxidación de LDL	Especies reactivas de oxígeno (ROS), LDL, VLDL

CD, grupo de diferenciación; *G-CSF*, factor estimulante de colonias de granulocitos; *GM-CSF*, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; *LDL*, lipoproteínas de baja densidad; *M-CSF*, factor estimulante de colonias de macrófagos; *MHC*, complejo principal de histocompatibilidad; *VLDL*, lipoproteínas de muy baja densidad. Modificado de CoTran S, Kumar V, Collins T, Robbins SL, eds. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1999.

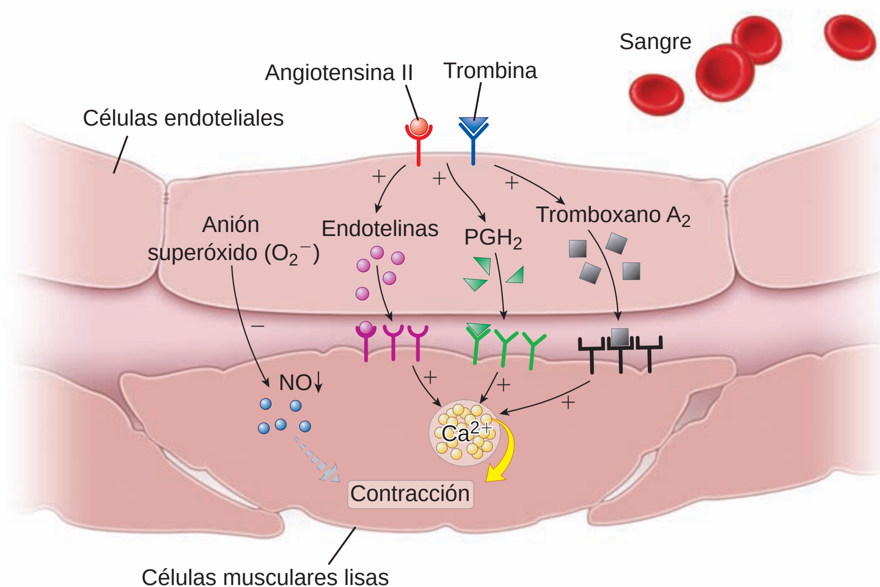


FIGURA 13-13 ▲ Mecanismos moleculares de la vasoconstricción. La contracción del músculo liso en un vaso sanguíneo (vasoconstricción) disminuye su diámetro y aumenta la resistencia vascular, lo que conduce a un aumento de la presión arterial sistémica. La unión de la angiotensina II y la trombina a las células endoteliales vasculares estimula la síntesis de factores derivados del endotelio que regulan la contracción del músculo liso. Éstos incluyen endotelinas (la familia más potente de vasoconstrictores), prostaglandina H2 (PGH2) y su derivado, el tromboxano A_2. Estos agentes se unen a sus propios receptores en la membrana celular del músculo liso, lo que causa una entrada de Ca^{2+} y un aumento en la liberación de Ca_2^- almacenado de forma intracelular desde el retículo sarcoplasmático. La disminución del ritmo de producción de óxido nítrico *(NO)*, que es un potente vasodilatador, o la inactivación de *NO* por el anión superóxido (O_2–) tienen un efecto estimulante sobre la contracción del músculo liso. (Basado en Noble A, Johnson R, Thomas A, Bass P. *The Cardiovascular System*. London, New York: Churchill Livingstone, 2005).

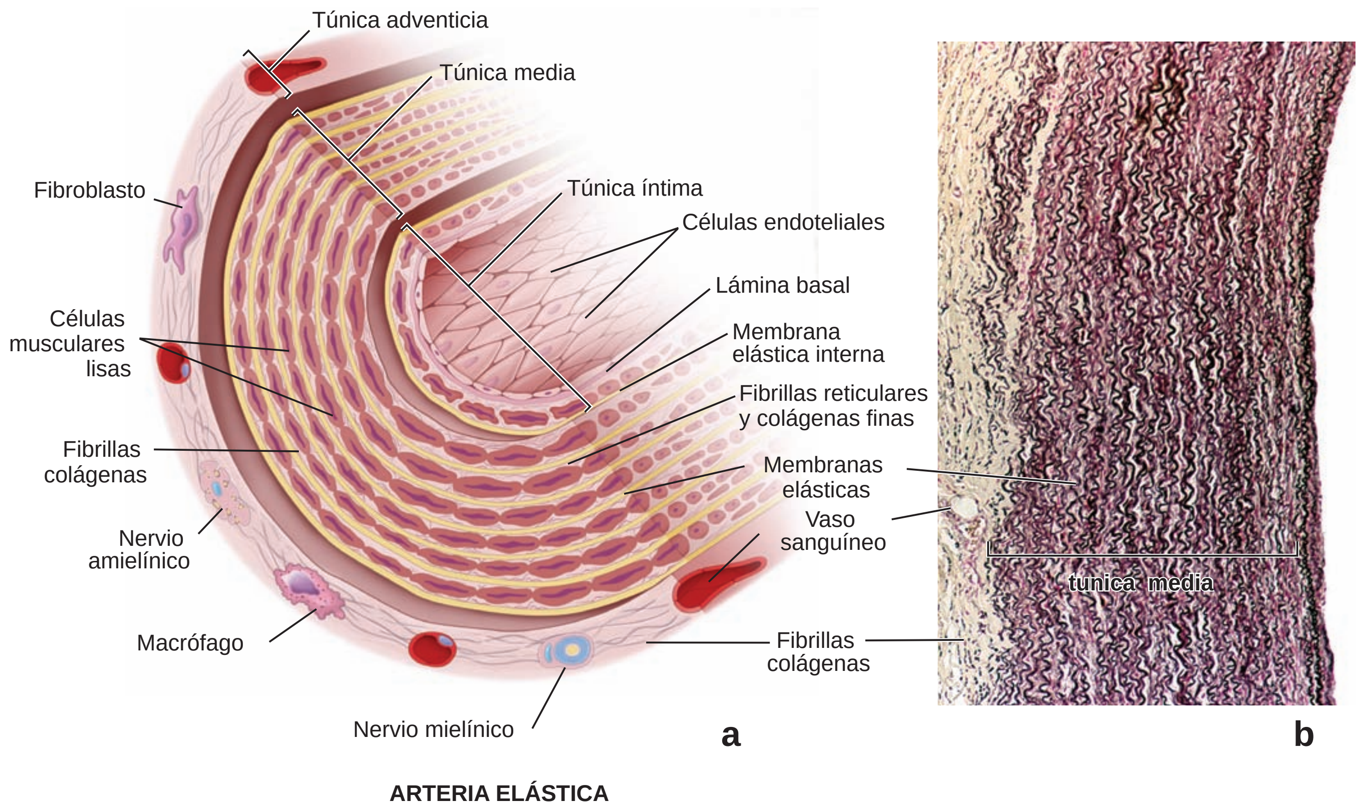


FIGURA 13-14 ▲ **Diagrama y fotomicrografía de una arteria elástica. a.** Este diagrama esquemático de una arteria elástica normal muestra sus componentes celulares y extracelulares. Debe tenerse en cuenta la organización de las células musculares lisas en la túnica media y la distribución de las membranas elásticas. La membrana elástica interna no está bien definida y se corresponde con la membrana elástica interna de la pared arterial. **b.** Esta fotomicrografía de bajo aumento muestra el corte de la pared de la aorta humana teñida con resorcina-fucsina de Weigert para ver las membranas elásticas entremezcladas con las células de músculo liso de la túnica media. En la foto sólo se ha rotulado la túnica media, que es la más gruesa de las tres capas de las arterias elásticas. Debe tenerse en cuenta que las membranas elásticas, las fibrillas de colágeno y los vasos sanguíneos están presentes en la túnica adventicia. 48 X.

decisivos de la homeostasis cardiovascular. Regula el diámetro de los vasos sanguíneos, inhibe la adhesión de los monocitos a las células endoteliales disfuncionales y mantiene un ambiente antiproliferativo y antiapoptótico en la pared vascular. El NO es un gas vasodilatador endógeno sintetizado en forma continua en las células endoteliales por la **óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS)**. Esta enzima dependiente de Ca^{2+} cataliza la oxidación de la L-arginina y actúa a través de la cascada de transmisión de señales de la proteína G. Las células endoteliales están sometidas de modo constante a fuerzas de cizallamiento, la fuerza de arrastre generada por el flujo sanguíneo. Las fuerzas de cizallamiento aumentan la síntesis de un potente estimulador de la eNOS, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), y desencadena una gran variedad de cambios moleculares y físicos de la estructura y función de las células endoteliales. Una vez que el NO es producido por células endoteliales, se difunde a través de la membrana celular y la membrana basal hacia la túnica media subyacente y se une a la guanilato ciclasa en el citoplasma de las células de músculo liso. Esta enzima aumenta la producción de cGMP, que activa la proteína cinasa G (PKG) de las células de músculo liso. La activación de la proteína cinasa G tiene un efecto negativo en la concentración intracelular de Ca^{2+} y causa la relajación del músculo liso (fig. 13-12). Debe tenerse en cuenta que el NO también es una molécula de señalización en muchos procesos patológicos y fisiológicos. Actúa como un agente antiinflamatorio en condiciones fisiológicas normales, pero su sobreproducción induce la inflamación. El NO también participa en las reacciones inmunitarias (que estimulan a los macrófagos para liberar altas concentraciones de NO), es un potente neurotransmisor del sistema nervioso y contribuye a la regulación de la apoptosis. La patogénesis de los trastornos inflamatorios de las articulaciónes, el intestino y los pulmones está vinculada a la producción excesiva local de NO. Recientemente, los inhibidores de NO se han utilizado para tratar las enfermedades inflamatorias.

El **estrés metabólico** en las células endoteliales también contribuye a la relajación del músculo liso. Los factores de relajación derivados del endotelio incluyen la **prostaciclina (PGI_2)**, que además de relajar el músculo liso, es un potente inhibidor de la agregación plaquetaria. La PGI_2 se une a los receptores en el músculo liso; estimula la proteína cinasa A (PKA), activada por cAMP que, a su vez, fosforila la cinasa de las cadenas ligeras de la miosina (MLCK) y evita la activación del complejo calcio-calmodulina. Este tipo de relajación se produce sin cambios de la concentración intracelular del Ca^{2+}. El **factor hiperpolarizante derivado del endotelio (EDHF)** es otro factor de relajación derivado del endotelio que actúa sobre los conductos de potasio dependientes de Ca^{2+} para causar la hiperpolarización de las células vasculares de músculo liso y su relajación (v. fig. 13-12).

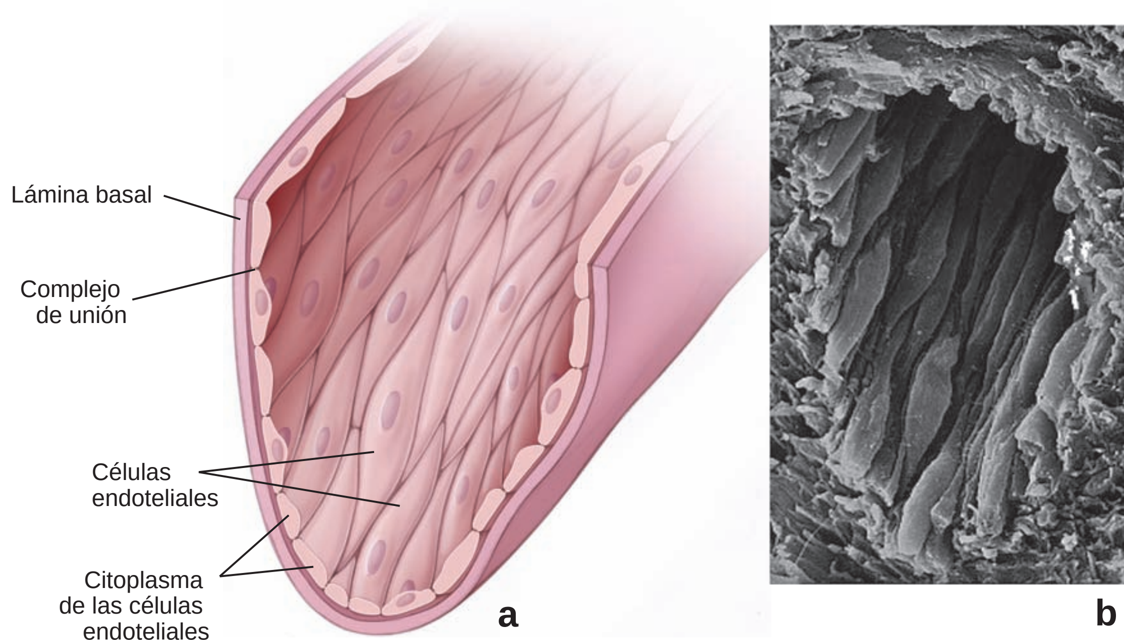


FIGURA 13-15 ▲ Diagrama y fotomicrografía electrónica de barrido del endotelio. a. En este dibujo esquemático se muestra la superficie luminal del endotelio. Las células son alargadas y su eje longitudinal es paralelo a la dirección del flujo sanguíneo. Los núcleos de las células endoteliales también están alargados en la dirección del flujo sanguíneo. **b.** Fotomicrografía electrónica de barrido de una vena pequeña, en la que se ven las células del revestimiento endotelial. Debe notarse la forma celular ahusada con su diámetro mayor paralelo al eje longitudinal del vaso. 1 100 X.

CUADRO 13–2 Correlación clínica: hipertensión

La **hipertensión**, o tensión arterial elevada, se produce en alrededor del 25 % de la población y se define como una presión diastólica sostenida superior a 90 mmHg o una presión sistólica sostenida superior a 140 mmHg. La hipertensión se asocia a menudo con vasculopatía aterosclerótica y con un alto riesgo de trastornos cardiovasculares como apoplejías y anginas de pecho. En la mayoría de los casos de hipertensión, el diámetro de la luz de las pequeñas arterias y arteriolas musculares se reduce, lo que conduce a un aumento de la resistencia vascular. La reducción del tamaño de la luz también puede producirse por la contracción activa del músculo liso en la pared del vaso, por un aumento en la cantidad de músculo liso en la pared, o ambos.

En las personas con hipertensión, las células del músculo liso se multiplican. El músculo liso adicional, aumenta el espesor de la túnica media. Al mismo tiempo, algunas de las células musculares lisas acumulan lípidos. Esta es una razón por la cual la hipertensión es un factor de riesgo para la aterosclerosis. En los animales alimentados con grasa, la hipertensión acelera la tasa de acumulación de lípidos en las paredes del vaso. Con dietas hipograsas, la hipertensión aumenta la velocidad de engrosamiento de la túnica íntima que se produce naturalmente con el envejecimiento.

El músculo cardíaco también se ve afectado por la hipertensión crónica que conduce a la sobrecarga de presión, lo que resulta en la hipertrofia ventricular izquierda compensadora. La hipertrofia ventricular en este trastorno es causada por un aumento del diámetro (no de la longitud) de las células musculares cardíacas con núcleos agrandados y rectangulares característicos. La hipertrofia ventricular izquierda es una manifestación común de **cardiopatía hipertensiva**.

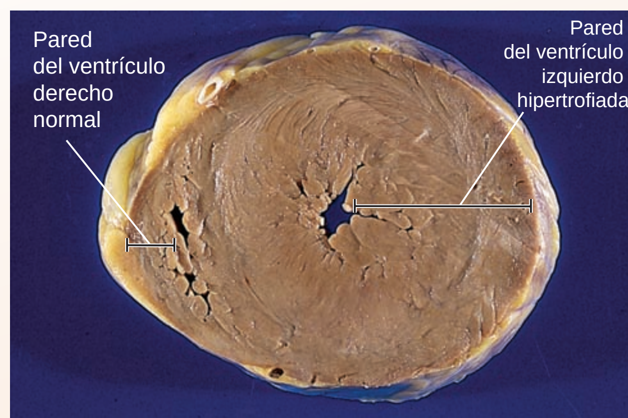


FIGURA C13-2.1 ▲ Corte horizontal de un corazón con hipertrofia ventricular izquierda. Esta fotografía muestra un corte transversal de los ventrículos del corazón de un paciente con hipertensión crónica. Las paredes del ventrículo izquierdo tienen un engrosamiento concéntrico que se ha producido por una disminución del diámetro de la cavidad. Debe tenerse en cuenta la pared del ventrículo derecho, que tiene dimensiones normales. (Reproducido con autorización de Rubin R, Strayer DS. *Rubin's Pathology*. 5ª ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008).

La hipertrofia ventricular torna la pared del ventrículo izquierdo uniformemente más gruesa y menos elástica, y el corazón entonces debe trabajar más para bombear la sangre (fig. C13-2.1). La cardiopatía hipertensiva no tratada podría conducir a insuficiencia cardíaca. Estudios recientes han demostrado que la reducción prolongada de la tensión arterial en pacientes con hipertrofia ventricular por la hipertensión crónica puede reducir el grado de hipertrofia.

Las endotelinas producidas por las células endoteliales vasculares, desempeñan un papel importante tanto en los mecanismos fisiológicos como en los patológicos del sistema circulatorio.

La **vasoconstricción** (contracción del músculo liso) en la túnica media de las pequeñas arterias y arteriolas, reduce el diámetro de la luz de estos vasos y aumenta la **resistencia vascular**. La vasoconstricción aumenta la tensión arterial sistémica. Antes se creía que la vasoconstricción era inducida principalmente por impulsos nerviosos u hormonas circulantes. Hoy se sabe que los factores derivados del endotelio cumplen una función importante en los mecanismos fisiológicos y patológicos del sistema circulatorio. Los péptidos miembros de la **familia de la endotelina** de 21 aminoácidos producidos por células endoteliales vasculares son los vasoconstrictores más potentes. La familia está compuesta por tres miembros: la **endotelina-1 (ET-1)**, **endotelina-2 (ET-2)** y la **endotelina-3 (ET-3)**. Las endotelinas actúan principalmente como agentes paracrinos y autocrinos y se unen a los receptores de las células epiteliales y de músculo liso (fig. 13-13). La ET-1 es el agente vasoconstrictor natural más potente que interactúa con su receptor ET_A en las células de músculo liso vasculares. Los altos niveles de expresión del gen de la ET-1 se asocian con muchas enfermedades que son causadas, en parte, por la vasoconstricción sostenida inducida por el endotelio. Entre estas enfermedades se encuentran la **hipertensión sistémica** (v. cuadro 13-2), la hipertensión pulmonar, la aterosclerosis, la insuficiencia cardíaca congestiva, la miocardiopatía idiopática, y la insuficiencia renal. Cabe destacar que el veneno de la serpiente áspid cavador israelí (*atractaspis engaddensis*) contiene **sarafotoxina**, una proteína muy tóxica que exhibe un muy alto grado de homología de secuencia con la ET-1. Después de que se introduce en la circulación, se une a receptores ETA y produce una vasoconstricción coronaria intensa que pone en peligro la vida. Esto es notable porque la endotelina es un compuesto natural del sistema vascular humano, mientras que sarafotoxina es una toxina en el veneno de la serpiente. Los otros vasoconstrictores derivados del endotelio incluyen **tromboxano A_2** y **prostaglandina H_2**. El tromboxano A_2 se sintetiza a partir de la prostaglandina H_2. Además, la disminución en la velocidad de la producción de NO o la

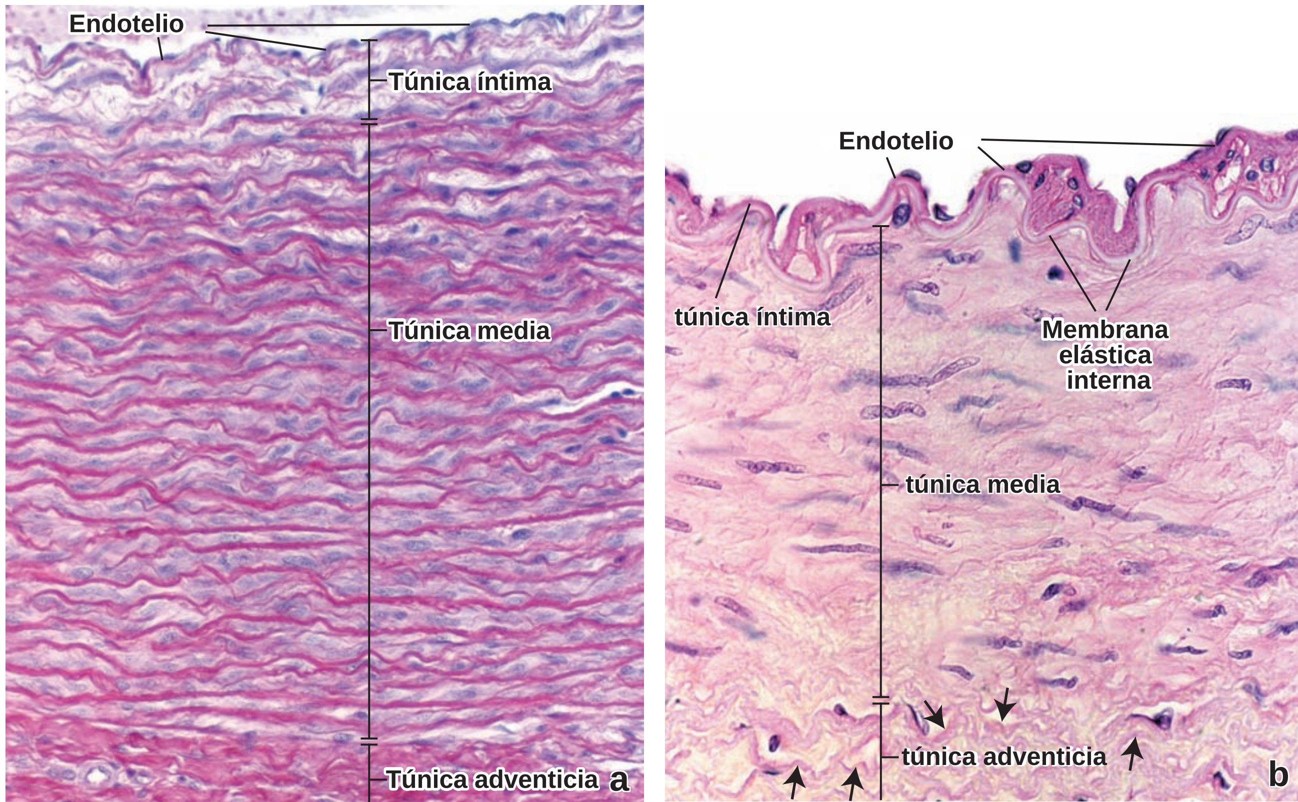


FIGURA 13-16 ▲ Fotomicrografías de la pared de una arteria elástica y de una arteria muscular. a. Esta fotomicrografía muestra un corte transversal de una aorta humana teñida con resorcina-fucsina para mostrar el material elástico. Se pueden identificar tres capas: la túnica íntima, la túnica media y la túnica adventicia. La túnica íntima consiste en un revestimiento de células endoteliales que se apoya sobre una capa fina de tejido conjuntivo que contiene células de músculo liso, macrófagos ocasionales y fibras colágenas y elásticas. El límite entre éste y el tejido contiguo, la túnica media, no es nítido. La túnica media contiene una abundancia de célulasde músculo liso (debe tenerse en cuenta los núcleos teñidos de azul) y numerosas membranas elásticas fenestradas *(láminas onduladas rojas)*. La túnica adventicia, la capa más externa, carece de láminas elásticas, se compone principalmente de tejido conjuntivo y contiene los vasos sanguíneos y nervios que inervan la pared aórtica. 300 X. **b.** Esta fotomicrografía de un corte transversal de la pared de una arteria muscular en una preparación de rutina teñida con H&E, muestra que la pared de la arteria muscular se divide también en las mismas tres capas que las de la arteria elástica. La túnica íntima consiste en un revestimiento endotelial, una pequeña cantidad de tejido conjuntivo y la membrana elástica interna. Esta estructura tiene un aspecto festoneado cuando el vaso está contraído y es muy refráctil. La constricción también determina que los núcleos de las células endoteliales se vean redondeados. La túnica media se compone principalmente de células de músculo liso en disposición circular y fibras colágenas y elásticas. Los núcleos de las células de músculo liso, cuando se contraen, tienen una apariencia de tirabuzón. La túnica adventicia se compone principalmente de tejido conjuntivo. En este vaso no se ve una membrana elástica externa bien definida, pero si son visibles varias siluetas de material elástico *(flechas)*. 360 X.

inactivación de NO por el anión superóxido (O_2–) tiene el efecto de contracción del músculo liso (v. fig. 13-13).



ARTERIAS

Tradicionalmente, las arterias se clasifican en tres tipos según su tamaño y las características de su túnica media.

- **Arterias grandes** o **elásticas**, como la aorta y las arterias pulmonares, que transportan la sangre del corazón al circuito sistémico y pulmonar, respectivamente (v. fig. 13-2). Sus ramas principales, del tronco braquiocefálico, carótida común, subclavia e ilíaca común, también están clasificadas como arterias elásticas.
- **Arterias medianas** o **musculares** (la mayoría de las arterias del cuerpo que tienen "nombre"), que no pueden distinguirse claramente de las arterias elásticas. Algunas de estas arterias son difíciles de clasificar porque tienen características que son intermedias entre las de los dos tipos.
- **Pequeñas arterias** y **arteriolas**, que se distinguen una de otra por la cantidad de capas del músculo liso en la túnica media. Por definición, las arteriolas poseen una capa o dos y las arterias pequeñas pueden tener hasta ocho capas de músculo liso en su túnica media.

Arterias grandes (arterias elásticas)

Las arterias elásticas tienen capas múltiples de lámina elásticas en sus paredes.

Desde el punto de vista funcional, las **arterias elásticas** sirven principalmente como vías de conducción; no obstante, también facilitan el movimiento continuo y uniforme de la sangre a través de las vías. El flujo sanguíneo se produce de la siguiente manera: los ventrículos del corazón bombean la sangre hacia las arterias elásticas durante la sístole (la fase de contracción del ciclo cardíaco). La presión generada por la contracción de los ventrículos empuja la sangre a través de las arterias elásticas y a lo largo del árbol arterial. Al mismo tiempo, también hace que la pared de las grandes arterias elásticas se distienda. La distensión está limitada por la red de fibras colágenas en la túnica media y la túnica adventicia (fig. 13-14). Durante la **diástole** (la fase de relajación del ciclo cardíaco), cuando el corazón no genera presión, el retroceso elástico de la pared arterial distendida sirve para mantener la tensión arterial y el flujo de sangre dentro de los vasos. El retroceso elástico inicial empuja la sangre tanto hacia dentro como hacia fuera del corazón. El flujo sanguíneo hacia el corazón determina el cierre de las válvulas aórtica y pulmonar. El retroceso elástico continuo mantiene entonces el flujo continuo de sangre desde el corazón.

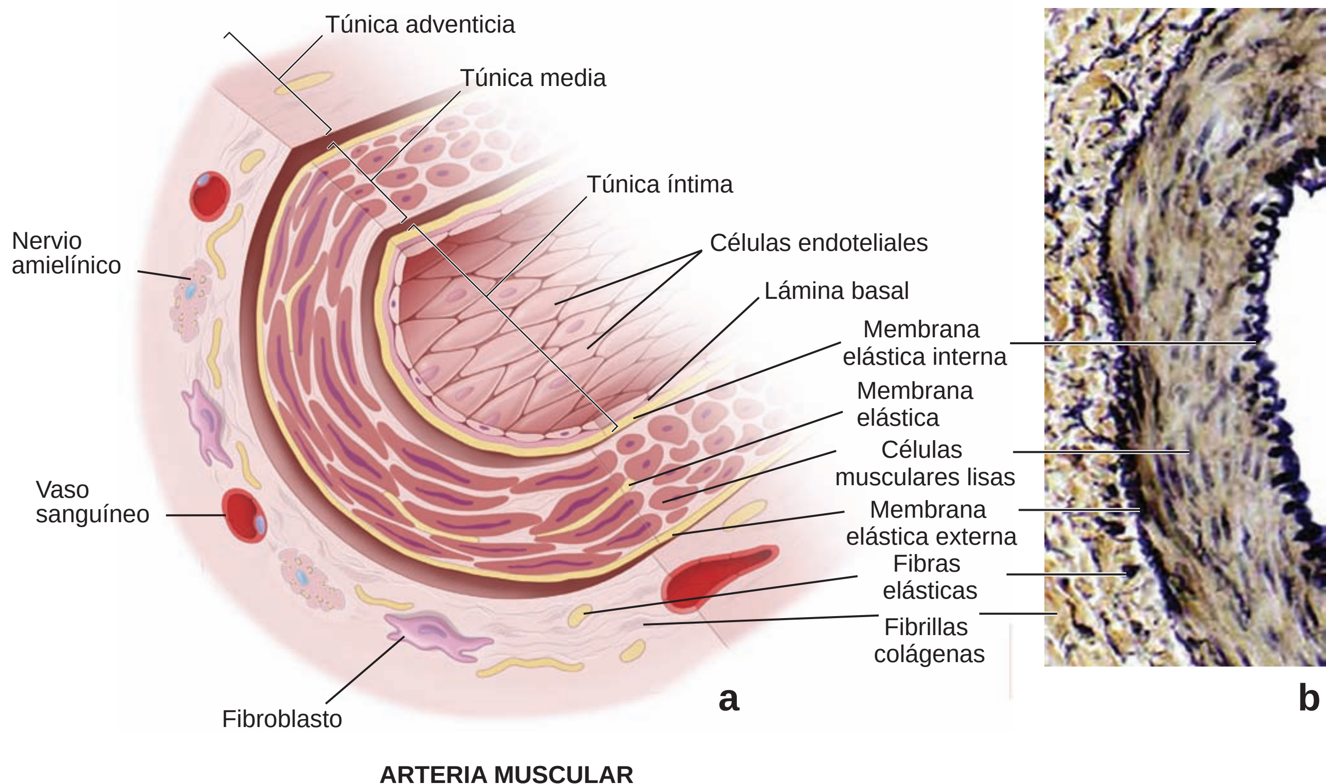


FIGURA 13-17 ▲ Diagrama y fotomicrografía de una arteria muscular. a. En este diagrama esquemático de una arteria muscular, se señalan los componentes celulares y extracelulares. Debe tenerse en cuenta la distribución de los componentes celulares en las tres túnicas y las ubicaciones de la membrana elástica externa e interna. **b.** En esta fotomicrografía de un corte transversal a través de una arteria muscular teñido con la técnica de resorcina-fucsina de Weigert, pueden observarse las dos capas nítidas de tejido elástico: una capa interna de aspecto ondulado de la membrana elástica interna y una capa externa bien definida de la membrana elástica externa. La túnica media relativamente gruesa encerrada por las membranas elásticas internas y externas consiste principalmente en células de músculo liso en distribución circular, colágeno y fibras elásticas finas. En este preparado la túnica íntima no se distingue; la túnica adventicia está bien definida y se compone principalmente de tejido conjuntivo con fibras colágenas y elásticas. 175 X.

La túnica íntima de la arteria elástica se compone de un endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una membrana elástica interna no conspicua.

La **túnica íntima de las arterias elásticas** es relativamente gruesa y consiste en lo siguiente:

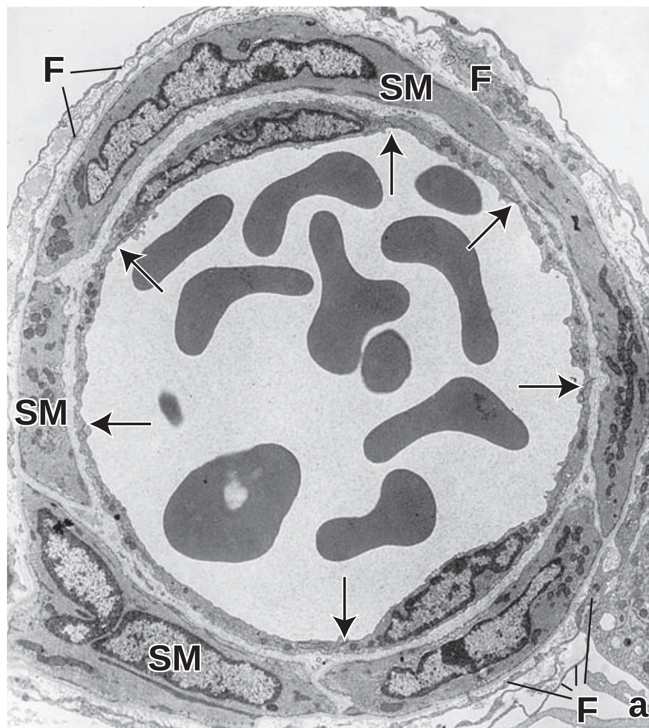
- **Endotelio de revestimiento** con su **lámina basal**. Las células típicas son planas y alargadas, con sus ejes mayores orientados paralelos a la dirección del flujo sanguíneo en la arteria (fig. 13-15). En la formación de la lámina epitelial, las células están unidas por uniones estrechas (*zonulae occludens*) y uniones de hendidura. Las células endoteliales poseen en su citoplasma inclusiones bastoniformes llamadas **cuerpos de Weibel-Palade**. Estos orgánulos endoteliales específicos son estructuras electrodensas que contienen el **factor de von Willebrand** y la **selectina P**. El factor de Von Willebrand es una glucoproteína sintetizada por las células endoteliales arteriales. Cuando se secreta hacia la sangre, se une al **factor VIII de coagulación** y cumple una función importante en la adhesión de plaquetas al sitio de una lesión endotelial. Los anticuerpos contra el factor de von Willebrand suelen usarse como un marcador inmunohistoquímico para la identificación de los tumores derivados del endotelios. La **selectina P** es una molécula de adhesión celular que interviene en el mecanismo de reconocimiento neutrófilo-célula endotelial. Inicia la migración de neutrófilos desde la sangre hacia su sitio de acción en el tejido conjuntivo (v. págs. 301-302).
- **Capa subendotelial** de tejido conjuntivo, que en las arterias elásticas más grandes consta de tejido conjuntivo colágeno y fibras elásticas. El tipo de célula principal en esta capa es la célula muscular lisa. Es contráctil y secreta sustancia fundamental extracelular, así como fibras colágenas y elásticas. También puede haber macrófagos ocasionales.
- **Membrana elástica interna,** que en las arterias elásticas no es visible debido a que es una de las muchas capas elásticas de la pared del vaso. Por lo general, se identifica sólo porque es la capa elástica interna de la pared arterial.

Las células endoteliales participan en la integridad estructural y funcional de la pared vascular.

Las **células endoteliales** no sólo proveen una barrera física entre la sangre circulante y los tejidos subendoteliales sino que también producen **agentes vasoconstrictores** que provocan la constricción y relajación de los músculos lisos vasculares subyacentes. Las múltiples funciones del revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos se describen en detalle al comienzo de este capítulo (v. pág. 448-449).

La túnica media de las arterias elásticas consiste en capas de células musculares lisas separadas por láminas.

La **túnica media** es la más gruesa de las tres capas de las arterias elásticas y se compone de lo siguiente:



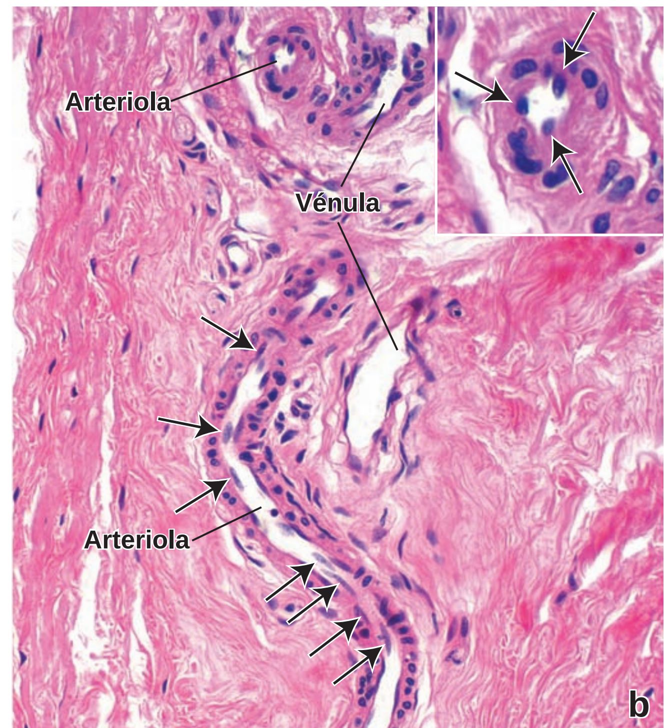


FIGURA 13-18 ▲ Micrografía electrónica y fotomicrografía de arteriolas. a. Esta micrografía electrónica muestra un corte transversal de una arteriola. La túnica íntima del vaso se compone de un endotelio y una capa muy delgada de tejido conjuntivo subendotelial (fibrillas colágenas y sustancia fundamental). Las flechas indican el sitio de unión entre células endoteliales contiguas. La túnica media se compone de una sola capa de células musculares lisas *(SM)*. La túnica adventicia se compone de fibrillas colágenas y varias capas de fibroblastos *(F)* con evaginaciones muy atenuadas. En la luz se ven eritrocitos. 6 000 X. **b.** Fotomicrografía de las arteriolas y las vénulas en la dermis. Una arteriola aparece en corte longitudinal y la otra se ve en corte transversal. Los núcleos redondos y ovoides en la pared de la arteriola seccionada longitudinalmente pertenecen a las células de músculo liso de la túnica media. La forma del núcleo redondeada u ovoide indica que estas células se han seccionado en forma transversal. Los núcleos alargados *(flechas)* pertenecen a las células endoteliales. 320 X. **Recuadro.** Aquí se muestra con más aumento la arteriola en corte transversal y los núcleos de las células endoteliales sobresalen en la luz *(flechas)*. Se reflejan a lo largo de la sección transversal. Los núcleos de las células del músculo liso de la túnica media aparecen como siluetas alargadas que reflejan su patrón circular alrededor del vaso. 600 X.

- **Elastina** en la forma de hojas o láminas fenestradas entre las capas de la célula muscular lisa. Estas láminas están dispuestas en capas concéntricas (v. figs. 13-14 y 13-16a y lámina 33, pág. 472). Como se ha señalado, las fenestraciones en las láminas facilitan la difusión de sustancias dentro de la pared arterial. La cantidad y el espesor de estas láminas están relacionados con la tensión arterial y la edad. Al nacer, la aorta no tiene casi ninguna lámina; en el adulto, la aorta tiene de 40 a 70 láminas. En las personas con hipertensión, aumentan tanto la cantidad como el grosor de las láminas.
- **Células de músculo liso** distribuidas en capas. Las células de músculo liso describen una espiral de poca pendiente en relación con el eje longitudinal del vaso; así, en los cortes transversales de la arteria aparecen con una distribución circular. Las células de músculo liso son fusiformes y tienen un núcleo alargado. Están rodeadas por una lámina externa (basal), excepto en donde se unen por nexos. **Los fibroblastos no están presentes en la túnica media**. Las células de músculo liso sintetizan el colágeno, la elastina y otras moléculas de la matriz extracelular. Además, en respuesta a factores de crecimiento (es decir, PDGF, FGF) producidos por las células endoteliales, las células de músculo liso pueden proliferar y migrar hacia la túnica íntima adyacente. Esta característica es importante en la reparación normal de la pared vascular y en los procesos patológicos similares a los que ocurren en la aterosclerosis.

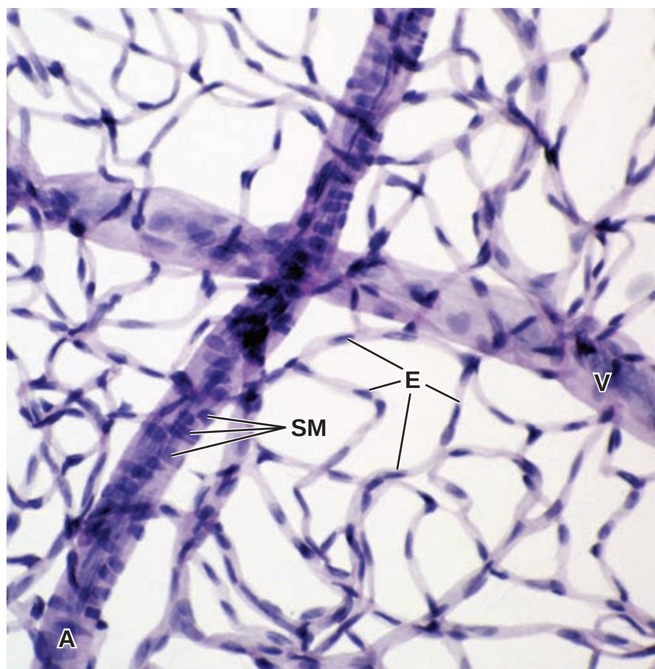


FIGURA 13-19 ▲ Fotomicrografía de la red capilar de la retina. Esta foto muestra un espécimen montado entero, sin cortar, de capilares de la retina. Después de la digestión enzimática suave, la retina se extendió sobre un portaobjetos de vidrio, se tiñó con la técnica de ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS) y se sometió a una coloración de contraste con hematoxilina. Una arteria *(A)*, en la cual se ve con claridad la capa de células de músculo liso *(SM)* de disposición circular, atraviesa verticalmente la imagen. Una vénula *(V)* cruza la arteria en forma perpendicular *(V)*. Debe tenerse en cuenta la extensa red de capilares que conectan ambos vasos. Los núcleos de las células endoteliales *(E)* se ven bien en los capilares. Con este aumento, los pericitos son difíciles de discernir. 560 X. (Cortesía del Sr. Denifield W. Player).

- **Fibras colágenas** y sustancia amorfa (proteoglucanos), que son sintetizadas y secretadas por las células musculares lisas.

La túnica adventicia en la arteria elástica es una capa de tejido conjuntivo relativamente delgada.

- **Fibras colágenas** y **fibras elásticas** forman una red fibrilar laxa (pero no láminas) que está menos organizada que los de la túnica media. Las fibras colágenas contribuyen a prevenir la expansión de la pared arterial más allá de los límites fisiológicos durante la sístole del ciclo cardíaco.
- **Fibroblastos** y **macrófagos**, las células principales de la túnica adventicia.
- **Vasa vasorum** (vasos sanguíneos), comprenden ramificaciones de arterias pequeñas, sus redes capilares y venas son semejantes a las del sistema vascular general.
- **Nervi vasorum** (**vascularis**), también llamados nervios *vasoconstrictores*, que representan fibras nerviosas simpáticas postsinápticas no mielinizadas. Estas neuronas liberan noradrenalina (NE) como su neurotransmisor sináptico, lo que resulta en el estrechamiento de la luz del vaso sanguíneo afectado (vasoconstricción).

La función de los vasa vasorum es entregar sustancias nutritivas y oxígeno a la pared vascular y eliminar productos de desecho.

En los vasos más grandes, el transporte de oxígeno, sustancias nutritivas y productos de desecho desde y hacia el lumen se complementa mediante la difusión de la red de vasos sanguíneos pequeños llamados **vasa vasorum**. Se compone de arterias pequeñas que entran en la pared vascular desde fuera del vaso y después se dividen en una red de arteriolas y capilares que irrigan la parte externa de la pared. Las venas pequeñas que salen de la red vasa vasorum drenan los capilares y vénulas en las venas más grandes que acompañan a las arterias. La parte interna de la pared vascular es irrigada por la difusión de sustancias nutritivas desde la luz. En los seres humanos, los vasos con una luz de menos de 0,5 mm de diámetro, por lo general, no tienen vasa vasorum. En este tipo de vaso, la túnica media suele ser más delgada que una capa de 30 células.

La función de los vasa vasorum es entregar sustancias nutritivas y oxígeno a la pared vascular y eliminar los productos de desecho producidos por las células que residen en la pared o que son difundidas de la luz del vaso.

Existe una fuerte asociación entre la mayor densidad de vasa vasorum en una pared arterial y la gravedad de la formación de placas ateromatosas. El impacto hemodinámico (es decir, el aumento de la tensión arterial, la disminución de la tensión de oxígeno y el aumento de la entrega o eliminación fallida de colesterol LDL) en la función de los vasa vasorum puede desempeñar una función en la patogénesis de las **placas ateromatosas.**

Arterias medianas (arterias musculares)

Las arterias musculares tienen más músculo liso y menos elastina en la túnica media que las arterias elásticas.

Por lo general, en la región de transición entre las arterias elásticas y las arterias musculares grandes, la cantidad de ma-

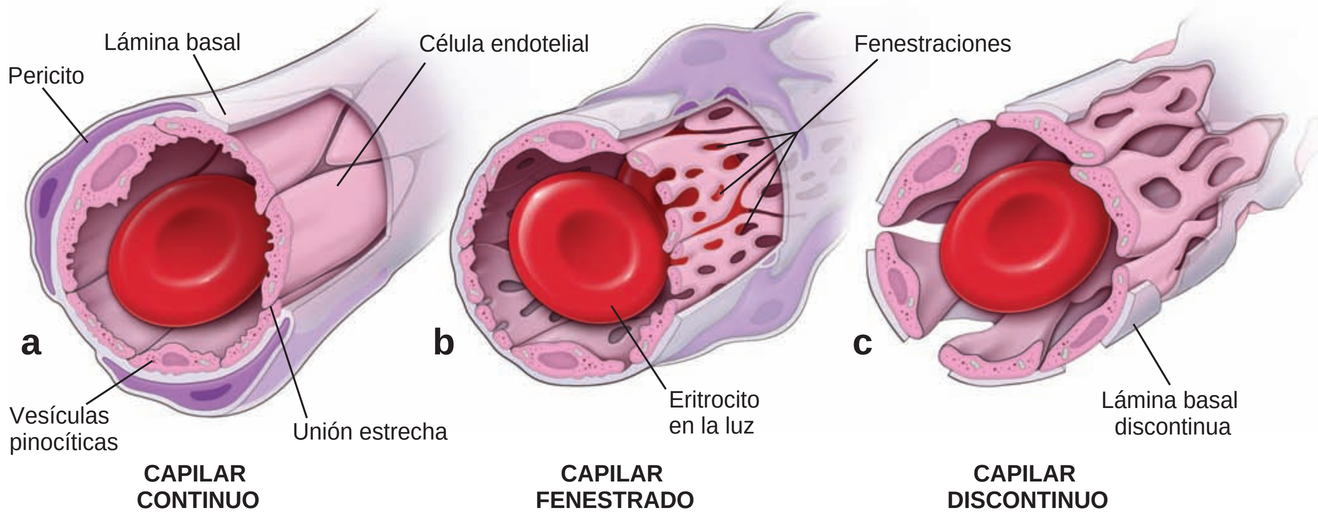


FIGURA 13-20 ▲ Diagrama de los tres tipos de capilares. a. Los capilares continuos se caracterizan por un endotelio vascular ininterrumpido que descansa sobre una lámina basal continua. Las células endoteliales individuales se unen por uniones estrechas que restringen el paso de moléculas desde la luz hacia el tejido contiguo. **b.** Los capilares fenestrados tienen células endoteliales que se caracterizan por la presencia de muchas fenestraciones. La lámina basal continua rodea este tipo de capilar. En algunos órganos, las fenestraciones pueden tener un diafragma delgado no membranoso a través de sus aberturas. **c.** Los capilares discontinuos (capilares sinusoides o sinusoides) tienen grandes aberturas en sus células endoteliales y están separados por espacios intercelulares de ancho irregular. Además, las células endoteliales descansan sobre una lámina basal discontinua, que en algunos órganos es rudimentaria y puede estar ausente.

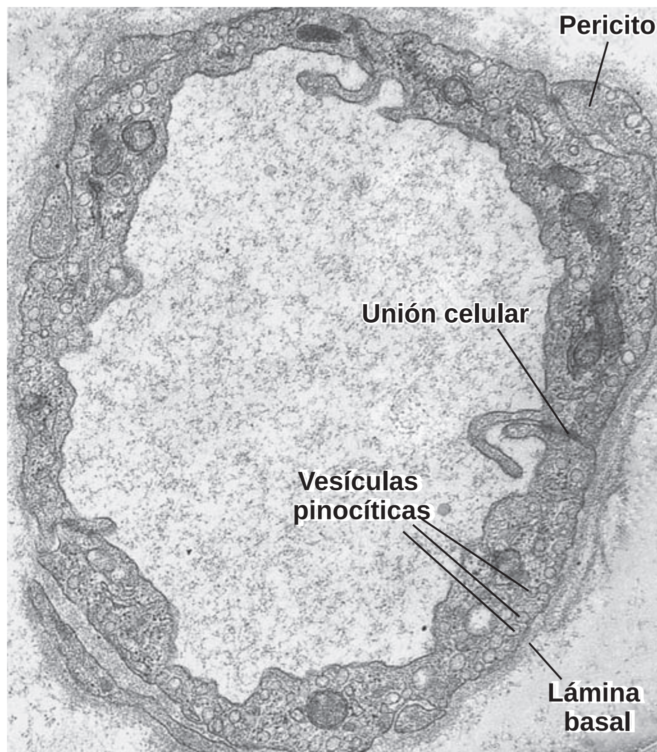


FIGURA 13-21 ▲ Micrografía electrónica y diagrama de un capilar continuo. Las células endoteliales que forman la pared de un capilar continuo contienen muchas vesículas pinocíticas. Las uniones celulares con frecuencia son marcadas por pliegues citoplasmáticos (marginales) que sobresalen en la luz. Los núcleos de las células endoteliales no están incluidos dentro del plano de corte en la micrografía. Del mismo modo, la micrografía electrónica muestra sólo una pequeña cantidad de pericitos citoplasmáticos. Debe tenerse en cuenta que el pericito citoplasmático está encerrado por la lámina basal. 30 000 X.

terial elástico disminuye y las células musculares lisas se convierten en el componente predominante de la túnica media (fig. 13-17 y lámina 34, pág. 474). Además, se torna visible una **membrana elástica interna** prominente, lo cual ayuda a distinguir las arterias musculares de las arterias elásticas. En muchos casos también se puede reconocer una **membrana elástica externa**.

La túnica íntima es más delgada en las arterias musculares y contiene una membrana elástica interna prominente.

La **túnica íntima** es relativamente más delgada en las arterias musculares que en las arterias elásticas y consiste en un revestimiento endotelial con su lámina basal, una capa subendotelial delgada de tejido conjuntivo y una prominente **membrana elástica interna**. En algunas arterias musculares, la capa subendotelial es tan escasa que la lámina basal del endotelio parece entrar en contacto con la membrana elástica interna. En los cortes histológicos, la membrana elástica interna generalmente aparece como una estructura ondulada bien definida debido a la contracción del músculo liso (fig. 13-16b).

El espesor de la túnica íntima varía con la edad y con otros factores. En los niños pequeños, es muy delgada. En las arterias musculares de los adultos jóvenes, la túnica íntima comprende aproximadamente una sexta parte del espesor total de la pared. En los adultos de más edad, la túnica íntima puede estar expandida por los depósitos de lípidos, a menudo en forma de "estrías lipídicas" irregulares.

La túnica media de las arterias musculares está compuesta casi en su totalidad por tejido muscular liso con poco material elástico.

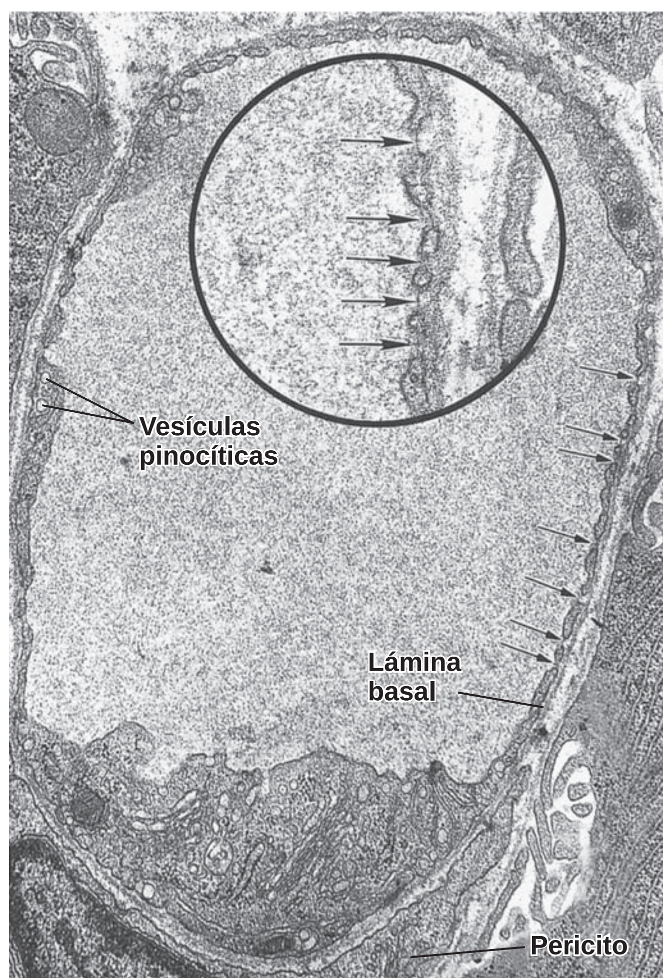


FIGURA 13-22 ▲ Micrografía electrónica y diagrama esquemático de un capilar fenestrado. El citoplasma de las células endoteliales contiene muchas fenestraciones *(flechas pequeñas)*. En algunas de las regiones más gruesas de las células endoteliales donde las fenestraciones están ausentes, se pueden ver vesículas pinocíticas. En la parte inferior izquierda de la micrografía electrónica aparece parte de un pericito cuyo su núcleo se observa en la esquina *inferior izquierda.* 21 500 X. El recuadro permite una buena vista de las fenestraciones y del diafragma que cierra las aberturas *(flechas grandes)*. 55 000 X.

La **túnica media** de las arterias musculares consiste de células de músculo liso entre fibras colágenas y relativamente poco material elástico. Las células de músculo liso están dispuestas en forma de espiral en la pared arterial. Su contracción ayuda a mantener la tensión arterial. Al igual que en las arterias elásticas, en esta capa no hay **fibroblastos**. Las células musculares lisas poseen una lámina externa (basal), excepto a la altura de las uniones de hendidura, y producen colágeno extracelular, elastina y sustancia fundamental.

La túnica adventicia de las arterias musculares es relativamente gruesa y con frecuencia está separada de la túnica media por una membrana elástica externa identificable.

La **túnica adventicia** de las arterias musculares está compuesta de fibroblastos, fibras colágenas, fibras elásticas y, en algunos vasos, adipocitos diseminados. En comparación con la de las arterias elásticas, la túnica adventicia de las arterias musculares es relativamente gruesa, más o menos del mismo espesor que la túnica media. Las fibras colágenas son el componente extracelular principal. Sin embargo, a menudo hay una concentración de material elástico justo en el límite con la túnica media que, como tal, constituye la **membrana elástica externa**. En la túnica adventicia se encuentran nervios (nervi vasorum) y vasos (vasa vasorum) de pequeño calibre que se ramifican para penetrar en la capa media de las arterias musculares grandes.

Arterias pequeñas y arteriolas

Las arterias pequeñas y las arteriolas se distinguen unas de otras por la cantidad de capas de células de músculo liso en la túnica media.

Como ya se mencionó, las **arteriolas** tienen sólo una o dos capas, y una arteria pequeña puede tener hasta ocho capas de músculo liso en la túnica media (fig. 13-18 y lámina 35, pág. 476). Es normal que la túnica íntima de una arteria pequeña tenga una membrana elástica interna, mientras que en una arteriola esta membrana puede estar presente o no. El endotelio en ambas es, en esencia, similar al de otras arterias, excepto que con el microscopio electrónico, pueden verse uniones de hendidura entre las células endoteliales y las células musculares lisas de la túnica media. Por último, la túnica adventicia es una delgada vaina conjuntiva mal definida, que se mezcla con el tejido conjuntivo en el que transcurren estos vasos.

Las arteriolas controlan el flujo sanguíneo hacia las redes capilares por contracción de las células del músculo liso.

Las **arteriolas** sirven como reguladores del flujo hacia los lechos capilares. En la relación normal entre una arteriola y una red capilar, la contracción del músculo liso en la pared de la arteriola aumenta la **resistencia vascular** y reduce o bloquea la sangre que va a los capilares. El engrosamiento leve del músculo liso en el origen de un lecho capilar de una arteriola se llama el **esfínter precapilar.** La mayoría de las arteriolas pueden dilatarse del 60 % al 100 % de su diámetro de reposo y pueden mantener una constricción de hasta el 40 % durante mucho tiempo. Por lo tanto, una gran disminución o un gran aumento de la resistencia vascular tienen un efecto directo en la distribución del flujo sanguíneo y la tensión arterial sistémica.

Esta regulación dirige la sangre hacia donde más se necesita. Por ejemplo, durante el ejercicio físico intenso, como al correr, el flujo de sangre hacia el músculo esquelético se incrementa por la dilatación de las arteriolas, y el flujo de sangre hacia los intestinos se reduce por la constricción arteriolar. Sin embargo, tras la ingestión de una comida abundante, ocurre lo contrario.



CAPILARES

Los capilares son los vasos sanguíneos de diámetro más pequeño; con frecuencia su diámetro es menor que el de un eritrocito.

Los **capilares** forman redes vasculares sanguíneas que permiten que líquido con gases, metabolitos y productos de desecho se muevan a través de sus paredes delgadas. El cuerpo humano contiene aproximadamente 80 000 kilómetros de vasos capilares. Cada uno consta de una sola capa simple de **células endoteliales** y su **lámina basal**. Las células endote-

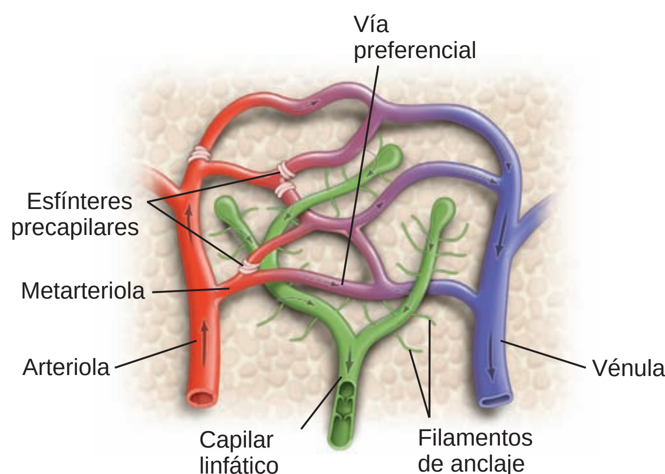


FIGURA 13-23 ▲ Diagrama de la microcirculación. Este diagrama esquemático muestra una metarteriola (segmento inicial de una vía preferencial) que da origen a los capilares. Los esfínteres precapilares de la arteriola y metarteriola controlan la entrada de sangre en los capilares. El segmento distal de la vía preferencial recibe capilares del lecho microcirculatorio, pero no hay esfínteres donde los capilares aferentes entran en las vías preferenciales. Los vasos linfáticos de sacos ciegos se muestran en asociación con el lecho capilar. Cabe destacar la presencia de filamentos de anclaje y del sistema valvular dentro de los capilares linfáticos.

liales forman un tubo lo suficientemente grande como para permitir el paso de los eritrocitos, uno a la vez. En muchos capilares, la luz es tan estrecha que los eritrocitos literalmente se pliegan sobre sí mismos para pasar a través del vaso (fig. 13-19). Los eritrocitos ocupan prácticamente toda la luz del capilar, con lo que se reduce al mínimo la trayectoria de difusión de los gases y las sustancias nutritivas entre el capilar y el tejido extravascular. En cortes transversales y con el MET, el tubo parece estar formado por una sola célula o porciones de varias células. Debido a sus paredes delgadas y a su asociación física estrecha con las células y los tejidos metabólicamente activos, los capilares están particularmente bien adaptados para el intercambio de gases y metabolitos entre las células y el torrente sanguíneo. La proporción entre el volumen capilar y la superficie endotelial también favorece el movimiento de sustancias a través de la pared del vaso.

Clasificación de los capilares

Hay tres tipos de capilares: continuos, fenestrados y discontinuos (sinusoidales).

La estructura de los capilares varía en diferentes tejidos y órganos. Según su morfología se describen tres tipos de capilares: continuos, fenestrados y discontinuos.

Los **capilares continuos** se encuentran normalmente en el tejido conjuntivo; músculo cardíaco, esquelético y liso; en la piel; en los pulmones y en el SNC. Se caracterizan por un **endotelio vascular ininterrumpido** que descansa sobre una **lámina basal continua** (fig. 13-20a). Las células endoteliales contienen los orgánulos habituales, unas pocas microvellosidades cortas en su superficie luminal, una cantidad variable de vesículas unidas a la membrana electrónica densa y muchas vesículas pinocíticas que son contiguas con las superficies tanto luminal como basal de la membrana plasmática. Las vesículas miden unos 70 nm de diámetro y participan en la **transcitosis**, un proceso que transporta moléculas grandes entre la luz del capilar y el tejido conjuntivo y viceversa. En cortes transversales con el uso del MET, se pueden ver capilares continuos como dos membranas plasmáticas que encierran una banda de citoplasma que a veces incluye el núcleo (fig. 13-21). Las células endoteliales individuales están unidas por uniones estrechas (oclusión) que se pueden ver en el corte transversal normal de un capilar continuo. Las uniones estrechas restringen el paso de las moléculas entre las células endoteliales contiguas y sólo permiten el paso de moléculas relativamente pequeñas (<10 000 Da).

Los **capilares fenestrados** se encuentran normalmente en las glándulas endocrinas y sitios de absorción de líquidos o metabolitos, como la vesícula biliar, los riñones, el páncreas y el tubo digestivo. Sus células endoteliales se caracterizan por la presencia de muchas aberturas circulares denominadas fenestraciones (de 70 nm a 80 nm de diámetro) que proveen conductos a través de la pared del capilar (v. fig. 13-20b). La **lámina basal continua** se encuentra a través de las fenestraciones en las superficies de la membrana plasmática basal. Las células endoteliales de los capilares fenestrados también tienen numerosas vesículas pinocíticas. Las fenestraciones tienen más tendencia a formarse cuando una vesícula pinocítica en desarrollo abarca la capa citoplasmática estrecha y, al mismo tiempo, se abre en la superficie opuesta (fig. 13-22). Una fenestración puede tener un **diafragma** no membranoso delgado a través de su apertura. Visto desde la superficie luminal, este diafragma tiene forma de rueda de carreta con un engrosamiento central y 14 brechas cuneiformes. Deriva del glucocáliz englobado antes en la vesícula pinocítica, de la cual se puede haber originado la fenestración. Estas fenestraciones, constituyen los sitios específicos de transporte dentro de las células endoteliales, también conocidos como **poros de filtración**, y no son libres para el paso de plasma como los espacios entre las células endoteliales en los capilares sinusoidales (v. más adelante).

Los capilares fenestrados en el tubo digestivo y la vesícula biliar tienen menos fenestraciones y una pared más gruesa cuando no se está produciendo ninguna absorción. Cuando tiene lugar la absorción, las paredes finas y la cantidad de vesículas pinocíticas y fenestraciones aumenta con rapidez. Los cambios iónicos en el tejido conjuntivo perivascular, causados por los solutos absorbidos, estimulan la pinocitosis. Estas observaciones sustentan el modo sugerido de formación de la fenestraciones que se comentó antes.

Los **capilares discontinuos** (también llamados **capilares sinusoides** o sólo sinusoides) son normales en el hígado, el bazo y la médula ósea. Tienen un diámetro más grande y una forma más irregular que otros capilares. Las células endoteliales vasculares que revisten estos capilares, tienen grandes aberturas en su citoplasma y están separadas por espacios intercelulares amplios e irregulares, que permiten el paso de proteínas del plasma sanguíneo (v. fig. 13-20c). Las células endoteliales descansan sobre una **lámina basal discontinua**. Las características estructurales de estos capilares varían de un órgano a otro e incluyen células especializadas. Las **células de Kupffer** (macrófagos sinusoides estrellados) y las **células de Ito** (células estrelladas hepáticas), que almacenan vitamina A, se encuentran en asociación con las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. En el bazo, las células endoteliales exhiben una forma ahusada singular con brechas entre las células

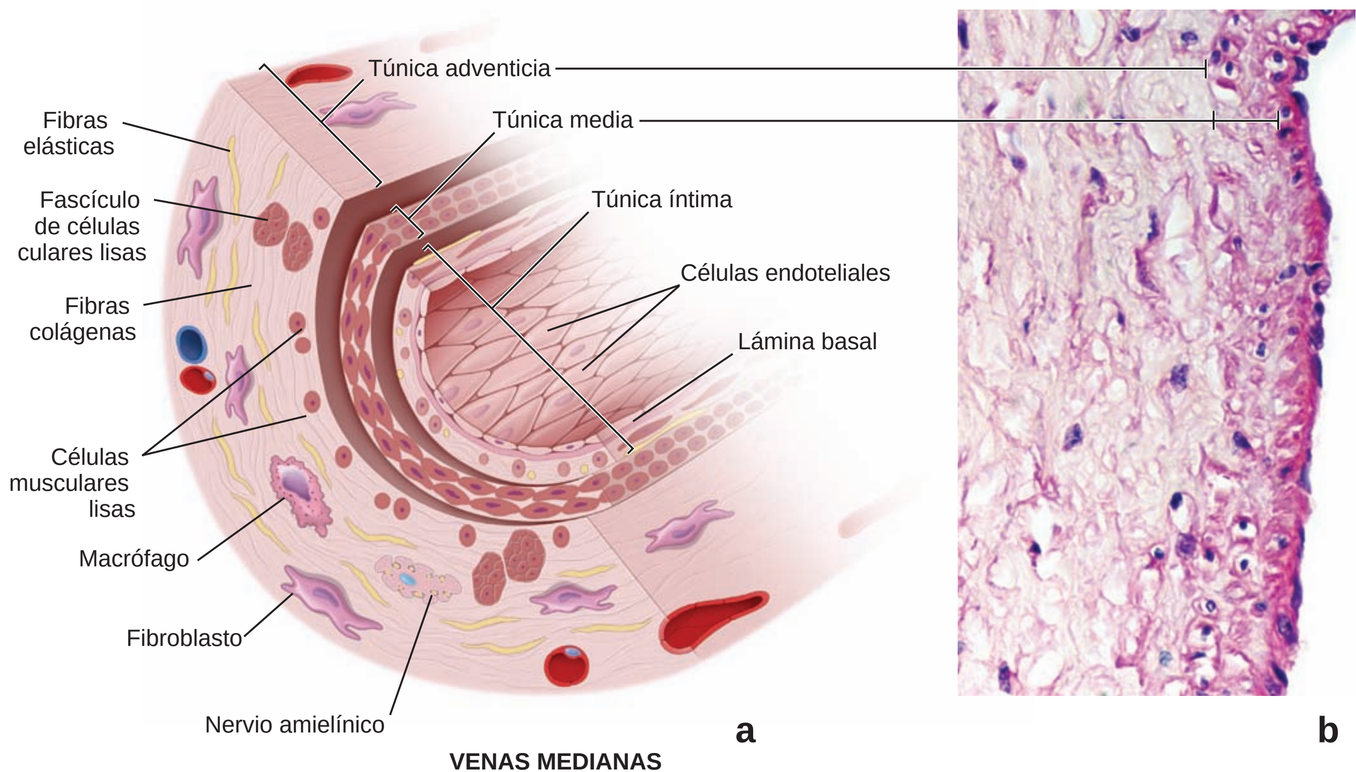


FIGURA 13-24 ▲ Diagrama esquemático y fotomicrografía de una vena mediana. a. En el diagrama se señalan los componentes celulares y extracelulares. Debe tenerse en cuenta que la túnica media contiene unas pocas capas de células de músculo liso de disposición circular entremezcladas con fibras colágenas y fibras elásticas. Además, hay células de músculo liso en disposición longitudinal en el límite con la túnica adventicia. **b.** Esta fotomicrografía muestra un corte de la pared de una vena de tamaño mediano teñido con H&E. La túnica íntima consta de un endotelio y una capa subendotelial muy delgada de tejido conjuntivo que contiene algunas células de músculo liso. La túnica media contiene unas pocas capas células de músculo liso en disposición circular en espiral con fibras colágenas y elásticas. Debe tenerse en cuenta que la capa más gruesa es la túnica adventicia, que contiene muchas fibras colágenas y algunas elásticas. Los pocos núcleos observados en esta capa pertenecen a los fibroblastos. 360 X.

vecinas; la lámina basal contigua en el endotelio es rudimentaria y puede faltar parcialmente o estar ausente por completo.

Los pericitos corresponden a una población de células madre mesenquimatosas indiferenciadas que están asociadas con los capilares.

Los capilares y algunas vénulas poscapilares se asocian con células perivasculares que exhiben evaginaciones celulares que rodean las células endoteliales vasculares. Los **pericitos** (históricamente conocidos como *células Rouget*) son ejemplos de células perivasculares que están asociadas con el endotelio (v. figs. 13-21 y 13-22). Rodean en forma estrecha el capilar, con sus evaginaciones citoplasmáticas ramificadas, y están encerrados por una lámina basal que es continua con la del endotelio. Los pericitos son contráctiles y están controlados por el NO producido por las células endoteliales. Existen datos que señalan que los pericitos pueden modular el flujo sanguíneo capilar en los lechos capilares específicos (p. ej., encéfalo). Los pericitos proveen sustento vascular y promueven la estabilidad de los capilares y las vénulas poscapilares através de una comunicación físicoquímica compleja y bidireccional con las células endoteliales vasculares. Desde el punto de vista histológico, los pericitos exhiben características de **células madre mesenquimatosas indiferenciadas** de núcleos grandes con abundante heterocromatina. Los experimentos han demostrado que las señales ambientales pueden estimular la proliferación, la capacidad migratoria y la diferenciación de pericitos en una variedad de tipos de células, incluidos en adipocitos, fibroblastos, condrocitos, osteocitos y células del sistema osteomuscular. Durante el desarrollo embrionario o la angiogénesis (p. ej., la curación de heridas), los pericitos dan lugar tanto a las células endoteliales y como a las células de músculo liso. Los pericitos participan en forma directa en la patogénesis de enfermedades caracterizadas por el desarrollo de vasos nuevos (p. ej., retinopatía diabética y angiogénesis tumoral). Además, la mitosis descontrolada de los pericitos dan origen al hemangiopericitoma, una neoplasia vascular infrecuente que puede aparecer en cualquier sito del cuerpo donde existan capilares.

Aspectos funcionales de los capilares

Para comprender la función capilar hay que considerar dos puntos importantes, la **vasomotricidad** (es decir, el flujo sanguíneo capilar) y la extensión o **densidad de la red capilar**.

El flujo sanguíneo se controla a través de señales locales y sistémicas. En respuesta a agentes vasodilatadores (p. ej., NO, tensión baja de O2), el músculo liso en las paredes de las arteriolas se relaja, lo cual conduce a la vasodilatación y a un aumento del flujo sanguíneo a través del sistema capilar. La presión dentro de los capilares aumenta, y gran parte del líquido plasmático es impulsado hacia el tejido. Este proceso

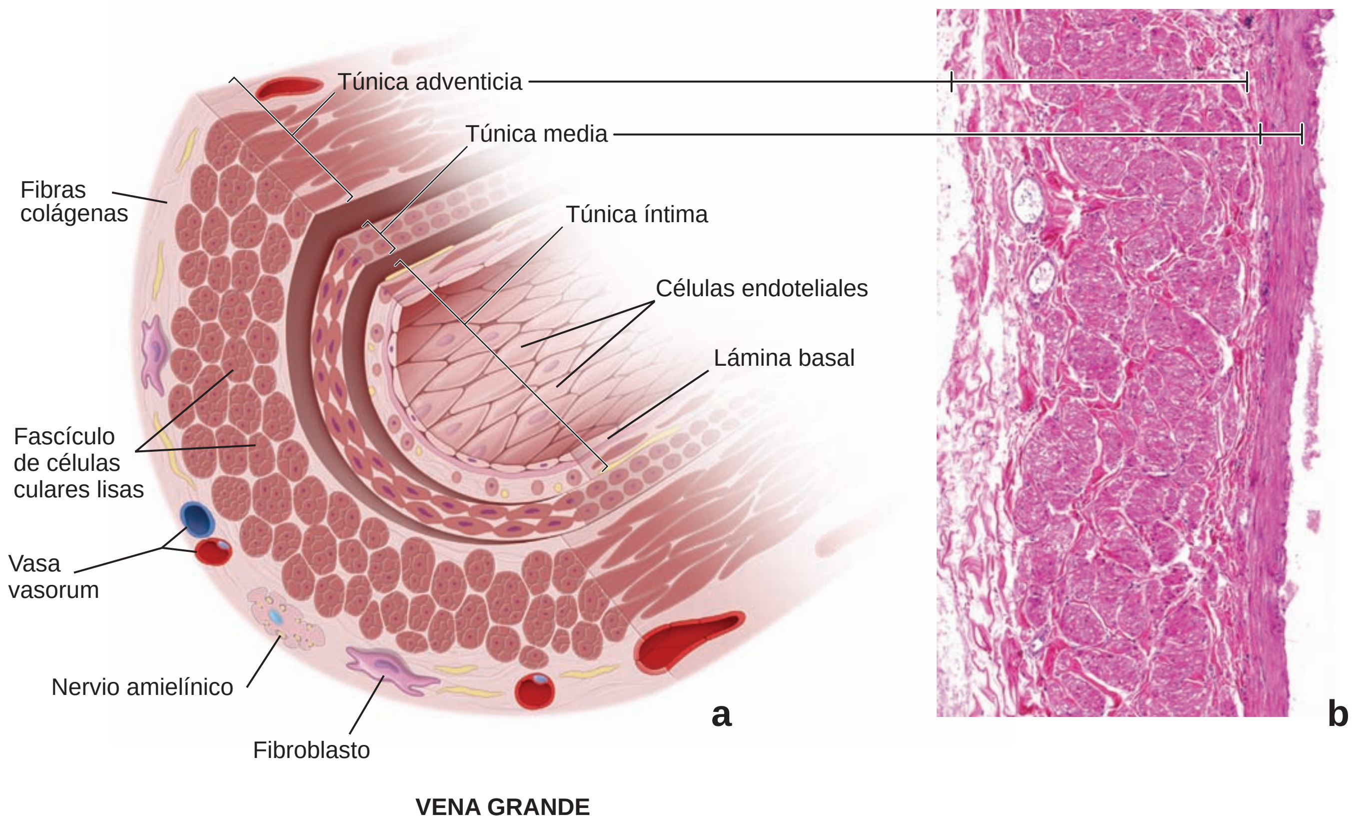
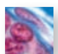


FIGURA 13-25 ▲ Diagrama esquemático y fotomicrografía de una vena grande. a. En el diagrama se señalan los componentes celulares y extracelulares. Deben notarse en la fina capa de túnica media las células de músculo liso de disposición circunferencial y en la túnica adventicia la gran cantidad de haces de músculo liso dispuestos longitudinalmente. **b.** Esta fotomicrografía muestra un corte de la pared de una vena porta humana teñido con H&E. La túnica íntima no se distingue con este aumento. La túnica media contiene una capa de células de músculo liso en distribución circunferencial con fibras colágenas y fibras elásticas. Debe observarse que la capa más gruesa de esta pared es la túnica adventicia. Además de una extensa red de fibras colágenas y elásticas, la túnica adventicia contiene una amplia capa de células de músculo liso dispuestas en haces longitudinales. Estos haces son variables en tamaño y se encuentran separados unos de otros por fibras de tejido conjuntivo. 125X. (Cortesía del Dr. Donald J. Lowrie Jr., de la Universidad de Cincinnati *College of Medicine*).

se produce en el **edema periférico**. Los factores locales derivados del endotelio, las señales sistémicas transmitidas por el sistema nervioso autónomo y la noradrenalina liberada por la glándula suprarrenal causan la contracción del músculo liso de las arteriolas (vasoconstricción), lo que produce una disminución del flujo sanguíneo a través del lecho capilar. En esta situación, la presión capilar puede disminuir y aumentar mucho la absorción de líquido del tejido. Esta situación se produce durante la disminución del volumen sanguíneo y puede añadir una considerable cantidad de líquido a la sangre, para impedir del choque hipovolémico.

La densidad de la red capilar determina el área total de la superficie disponible para el intercambio entre la sangre y el tejido. Se relaciona con la actividad metabólica de los tejidos. El hígado, los riñones, el músculo cardíaco y el músculo esquelético poseen redes capilares abundantes. El tejido conjuntivo denso tiene una actividad metabólica menor y sus redes capilares son menos extensas.

 ANASTOMOSIS ARTERIOVENOSAS

Las anastomosis arteriovenosas permiten que la sangre saltee los capilares porque proveen rutas directas entre las arterias y las venas.

Por lo general, en un **lecho microvascular,** las arterias transportan sangre hacia los capilares, y las venas transportan sangre desde los capilares. Sin embargo, no necesariamente toda la sangre pasa desde las arterias hacia los capilares y las venas. En muchos tejidos, hay rutas directas entre las arterias y las venas que desvían la sangre de los capilares. Estas rutas se llaman **anastomosis arteriovenosas** (AV) (v. fig. 13-11). Las anastomosis AV son comunes en la piel de la punta de los dedos, la nariz y los labios, y en el tejido eréctil del pene y el clítoris. La arteriola de las anastomosis AV suele estar enrollada como un solenoide, tiene una capa de músculo liso relativamente gruesa, está encerrada en una cápsula de tejido conjuntivo y posee una inervación abundante. Por el contrario, el esfínter precapilar ordinario, en la contracción del músculo liso de las arteriolas de la anastomosis AV envía la sangre a un lecho capilar; la relajación del músculo liso envía la sangre a una vénula, sin pasar por el lecho capilar. Las anastomosis AV intervienen en la **termorregulación** en la superficie del cuerpo. El cierre de una anastomosis AV en la piel determina que la sangre fluya a través del lecho capilar, aumentando la pérdida de calor. La apertura de una anastomosis AV en la piel reduce el flujo sanguíneo a los capilares cutáneos, con lo que se conserva el calor del cuerpo. En el tejido eréctil, como el del pene, el cierre de las anastomosis AV dirige el flujo sanguíneo hacia el interior de los cuerpos cavernosos para iniciar la respuesta eréctil.

Las vías preferenciales, cuyo segmento proximal se llama **metarteriola** (fig. 13-23), también permiten que un poco de sangre pase en forma más directa de la arteria a la vena. Los capilares surgen tanto de las arteriolas como de las metarteriolas. Si bien los propios capilares no tienen músculo liso en sus paredes, en su origen se encuentra un esfínter del músculo liso llamado **esfínter precapilar**, ya sea de una arteriola o de una metarteriola. Estos esfínteres controlan la cantidad de sangre que pasa a través del lecho capilar.



VENAS

Las túnicas de las venas no están tan bien definidas como las túnicas de las arterias. Por tradición, las venas se clasifican en cuatro tipos según su tamaño:

- **Vénulas**, las cuales se subclasifican adicionalmente en **vénulas poscapilares** y **vénulas musculares**. Reciben la sangre de los capilares y su diámetro mínimo es de 0,1 mm.

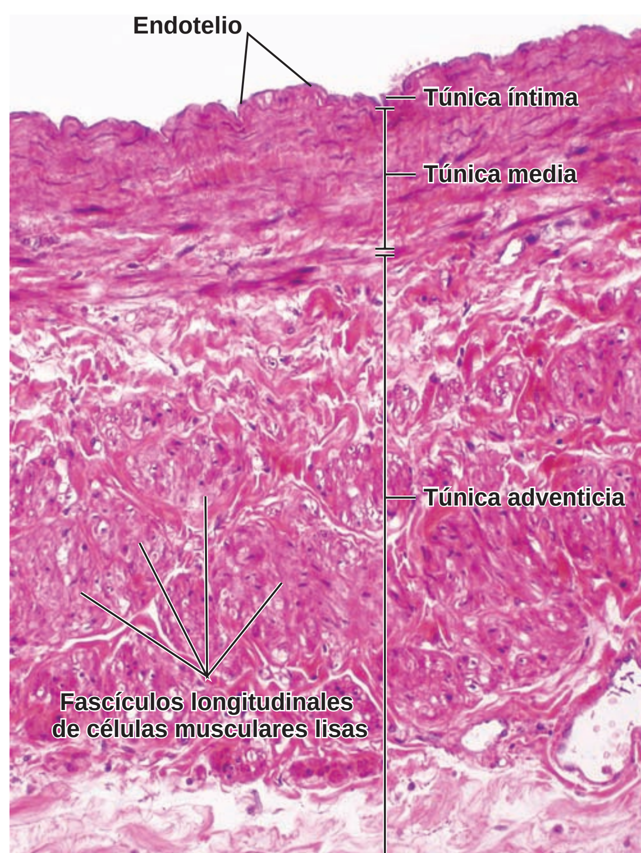


FIGURA 13-26 ▲ Fotomicrografía de una vena grande. Esta fotomicrografía muestra las tres túnicas en un corte de la pared de la vena porta teñido con H&E. La túnica íntima consta de un endotelio y una capa subendotelial delgada de tejido conjuntivo que contiene unas pocas células de músculo liso. La túnica media contiene una capa relativamente delgada de células de músculo liso dispuestas circularmente. La túnica adventicia es la capa más gruesa de este vaso. Contiene una gruesa capa de haces de músculo liso en disposición longitudinal (visto aquí en corte transversal) separados por fibras colágenas y elásticas. Debe notarse una capa de tejido conjuntivo que contiene gruesas fibras colágenas y elásticas que separa los haces longitudinales de músculo liso de la túnica adventicia de una capa de músculos lisos de la túnica media. 240 X. (Cortesía del Dr. Donald J. Lowrie Jr., de la Universidad de Cincinnati *College of Medicine*).

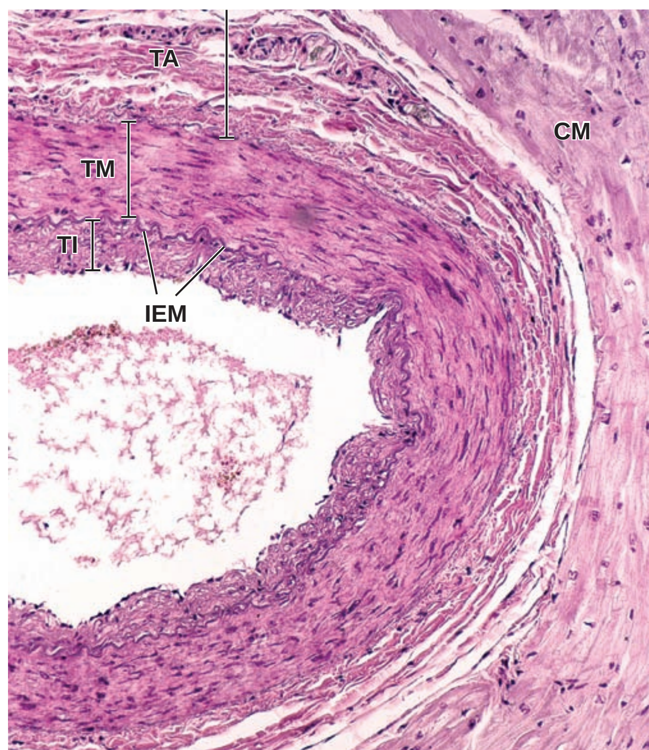


FIGURA 13-27 ▲ Fotomicrografía de una arteria coronaria. Esta fotomicrografía de un corte transversal de la arteria coronaria de un ser humano adulto, muestra las tres túnicas vasculares similares a las de las arterias musculares. Debido al proceso de envejecimiento la capa subendotelial de la túnica íntima *(TI)* es considerablemente más gruesa que una arteria muscular comparable. La membrana elástica interna (IEM) se ve en el límite con la túnica media (TM), que también es más gruesa que las de otras arterias de tipo muscular. El tejido conjuntivo de la túnica adventicia (TA) es de organización laxa y contiene haces longitudinales de fibras colágenas de ubicación periférica. Hay una separación artificial entre el músculo cardíaco (CM) y la túnica adventicia. 175 X.

- **Venas pequeñas**, que miden menos de 1mm de diámetro y son la continuación de las vénulas musculares.
- **Venas medianas**, las cuales corresponden a la mayor parte de las venas que tienen nombre. Suelen estar acompañadas por arterias y tienen un diámetro de hasta 10 mm.
- **Venas grandes**, que suelen tener un diámetro superior a 10 mm. Son ejemplos de esta categoría la vena cava superior, la vena cava inferior y la vena porta.

Si bien las venas grandes y medianas tienen tres capas, también llamadas túnica íntima, túnica media y túnica adventicia, éstas no están tan definidas como aquellas de las arterias. Las venas grandes y medianas suelen transcurrir junto con las arterias grandes y medianas; las arteriolas y las vénulas musculares intercelulares a veces viajan juntas, lo que permite la comparación en los cortes histológicos. Normalmente, las venas tienen paredes más finas que sus arterias acompañantes y la luz de la vena es mayor que la de la arteria. La luz de las arteriolas suele ser permeable; la de la vena a menudo está colapsada. Muchas venas, en especial las que transportan la sangre en contra de la gravedad, como las de los miembros, contienen válvulas que permiten que la sangre fluya en una sola dirección, de retorno hacia el corazón. Las válvulas están formadas por valvas semilunares que constan de un núcleo de tejido conjuntivo fino cubierto por células endoteliales.

Vénulas y venas pequeñas

Las vénulas poscapilares recogen la sangre de la red capilar y se caracterizan por la presencia de pericitos.

Las **vénulas poscapilares** poseen un revestimiento endotelial con su lámina basal y pericitos (lámina 35, pág. 476). El endotelio de las vénulas poscapilares es el principal sitio de acción de los agentes vasoactivos, como la histamina y la serotonina. La respuesta a estos agentes produce la extravasación de líquido y la emigración de los leucocitos desde el vaso durante la inflamación y las reacciones alérgicas. Las vénulas poscapilares de los ganglios linfáticos también participan en la migración transmural de los linfocitos, desde la luz vascular hacia el tejido linfático. Los **pericitos** forman las conexiones umbeliformes de las células madre mesenquimatosas con las células endoteliales. La relación entre las células endoteliales y los pericitos promueve su proliferación y su supervivencia mutua. Ambos sintetizan y comparten la lámina basal (v. fig. 13-21), sintetizan factores de crecimiento y se comunican entre sí a través de las uniones estrechas y huecas. La cubierta de pericitos es más extensa en las vénulas poscapilares que en los capilares.

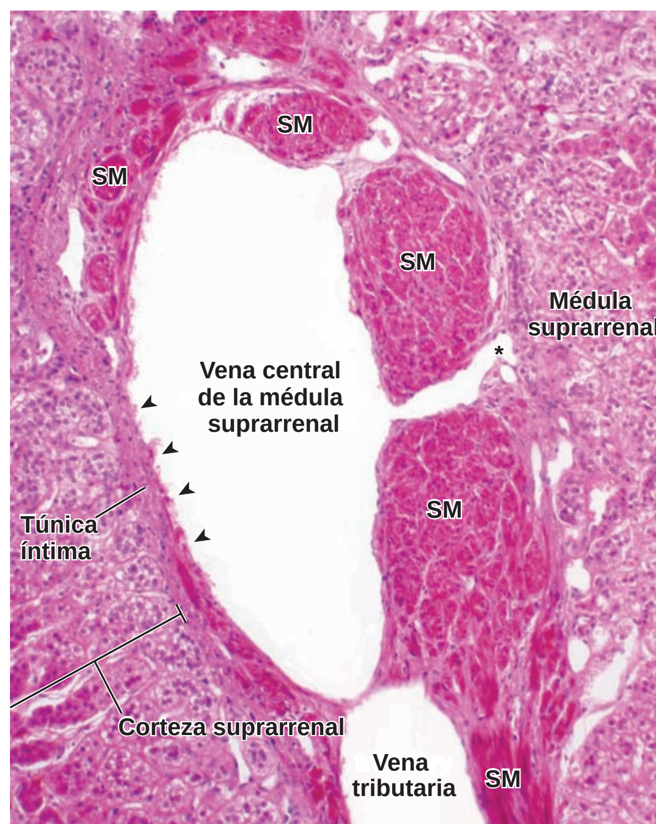


FIGURA 13-29 ▲ Fotomicrografía de la vena central de la médula suprarrenal. En esta fotomicrografía de la glándula suprarrenal humana teñida con H&E aparece una vena central de la médula suprarrenal con una de sus tributarias. La pared de la vena es muy irregular y contiene varios haces longitudinales de células de músculo liso *(SM)* que se extienden hacia la pared de la tributaria. Esta disposición excéntrica única del músculo liso, a veces llamados *almohadillas musculares*, dan lugar a la irregularidad del espesor de la pared vascular. Debe tenerse en cuenta que en la hendidura entre dos haces de músculo liso *(asterisco)*, la luz de la vena se separa de las células cromafines de la médula suprarrenal sólo por la túnica íntima. En el lado opuesto de la pared, los haces musculares están ausentes *(puntas de flecha)* y las células de la corteza suprarrenal están en contacto directo con la túnica íntima. 120 X. (Cortesía del Dr. Donald J. Lowrie Jr., de la Universidad de Cincinnati *College of Medicine*).

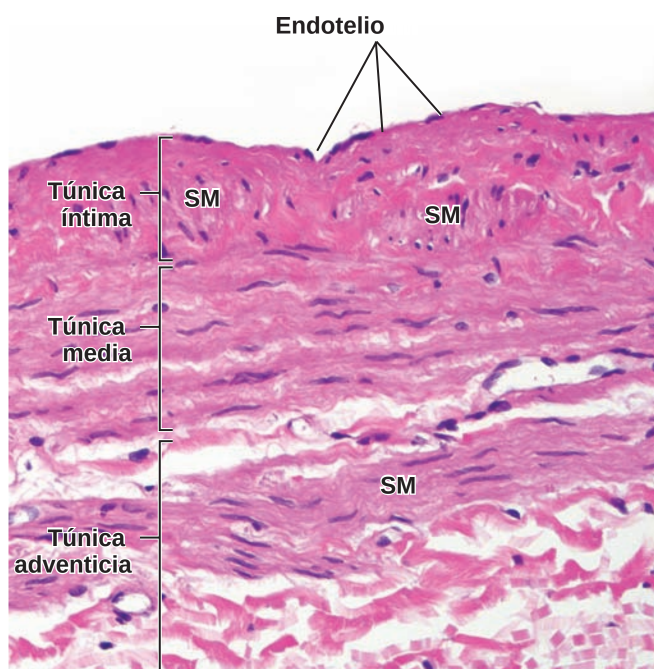


FIGURA 13-28 ▲ Fotomicrografía de la vena safena magna. Esta fotomicrografía muestra un corte de la pared de la vena safena magna. La túnica íntima suele ser más gruesa que en las otras venas de tamaño medio y se caracteriza por la presencia de muchos haces longitudinales de músculo liso *(SM)* separados por fibras de tejido conjuntivo. La túnica media contiene una capa relativamente gruesa de músculo liso en disposición circular. La túnica adventicia está bien desarrollada y contiene capas adicionales de fibras musculares lisas dispuestas en haces longitudinales, oblicuos y en espiral. 380 X. (Cortesía del Dr. Joseph J. Maleszewski).

Las vénulas de endotelio alto son vénulas poscapilares especializadas que se encuentran en los tejidos linfoides, que sustentan niveles altos de migración de linfocitos de la sangre.

Las vénulas poscapilares en el sistema linfático también se conocen como **vénulas del endotelio alto (HEV)**, por el aspecto cuboide prominente de sus células endoteliales y sus núcleos ovoides. Se encuentran en todos los órganos linfáticos secundarios (periféricos) (con excepción del bazo), como los ganglios linfáticos, las amígdalas y los nódulos linfáticos agrupados y solitarios. El endotelio de los HEV tiene la capacidad de reclutar una gran cantidad de linfocitos; a menudo se los puede ver migrando a través de la pared de la vénula. Cuando se observan con un microscopio electrónico, las células endoteliales de los HEV presentan un aparato de Golgi prominente, abundantes polirribosomas y una extensa red de retículo endoplásmico rugoso (RER). Estas características son típicas para la función secretora, que se

CUADRO 13-3 Correlación clínica: enfermedad cardíaca isquémica

La **enfermedad cardíaca isquémica o cardiopatía isquémica** se define como el desequilibrio entre la oferta y la demanda de sangre oxigenada al corazón. La cardiopatía isquémica es el tipo más común de enfermedad cardíaca en Estados Unidos y afecta aproximadamente a 1 de cada 100 personas. La causa más común de la enfermedad cardíaca isquémica es la **aterosclerosis**. El riesgo de desarrollar aterosclerosis aumenta con la edad, los antecedentes familiares, la hipertensión, el tabaquismo, la hipercolesterolemia y la diabetes. En la aterosclerosis, la luz de las arterias coronarias se estrecha progresivamente debido a la acumulación de lípidos, matriz extracelular y células, lo que conduce al desarrollo de **placas ateromatosas** (fig. C13-3.1). Las placas se forman por deposición intracelular y extracelular de lípidos, proliferación de células de músculo liso y aumento de la síntesis de proteoglucanos y colágeno dentro de la túnica íntima de la pared vascular. El flujo de sangre se vuelve crítico cuando se reduce en un 90 % o más. Una obstrucción repentina de la luz reducida por un trombo (coágulo de sangre) liberada de la superficie de una placa ateromatosa precipita un accidente isquémico agudo. Los accidentes isquémicos se caracterizan por **dolor de angina** asociado con la pérdida de flujo de sangre oxigenada en la región del corazón irrigada por el vaso coronario afectado. La **trombosis de las arterias coronarias** generalmente antecede y precipita un infarto, es decir, una insuficiencia repentina de suministro de sangre que resulta en la muerte de un área de células del músculo cardíaco. Puede desarrollarse un trombo mural que por lo general se asocia con la disfunción o ruptura del endotelio que recubre la placa ateromatosa (fig. C13-3.2). Con el tiempo, el área del corazón afectada por el infarto de miocardio se cura. Se forma una cicatriz y sustituye al tejido dañado, pero el área de infarto pierde la función contráctil. Múltiples infartos a través del tiempo pueden producir la pérdida de la función cardíaca, lo suficiente como para causar la muerte. Los infartos también ocurren comúnmente en el cerebro, bazo, riñón, pulmón, intestino, testículos y en tumores (especialmente ováricos y uterinos).

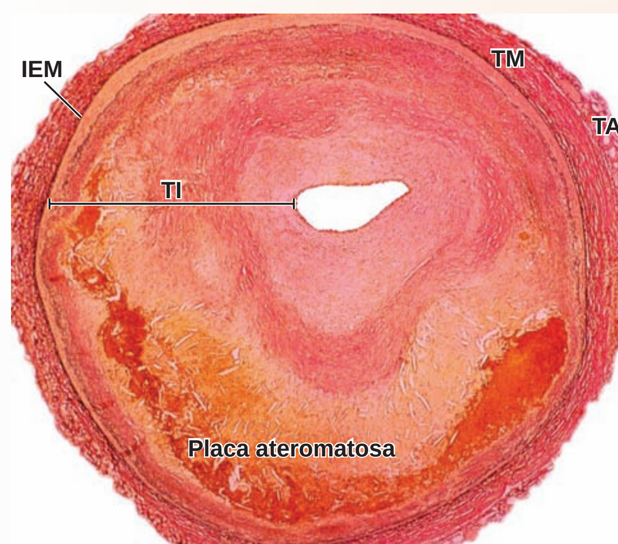


FIGURA C13-3.1 ▲ Fotomicrografía de una placa ateromatosa en una arteria coronaria. Esta fotomicrografía muestra con poco aumento un corte transversal de la arteria coronaria humana con enfermedad cardíaca isquémica crónica. El corte se tiñó con la técnica Verhoeff van Gieson para fibras de tejido elástico y conjuntivo. Las líneas negras corresponden a membranas elásticas; una membrana elástica interna conservada y bien definida *(IEM)* está presente entre la túnica media *(TM)* teñida de *color rojo oscuro* que contiene células musculares lisas y la túnica íntima *(TI)* que exhibe alteraciones patológicas. Los tonos rosados variables corresponden a las fibras colágenas depositadas en una túnica íntima gruesa, que contiene la placa ateromatosa avanzada con calcificaciones visibles *(color naranja rosado oscuro)* y la acumulación de lípidos extracelulares *(cristales de colesterol)*. El color rosa claro que rodea la luz del vaso corresponde a la deposición más reciente de material patológico. Debe tenerse en cuenta que la luz del vaso está obstruida en casi el 90 %, lo que condujo a un flujo sanguíneo coronario inadecuado. La túnica adventicia *(TA)* es la capa más externa del vaso. 34 X. (Cortesía del Dr. William D. Edwards).

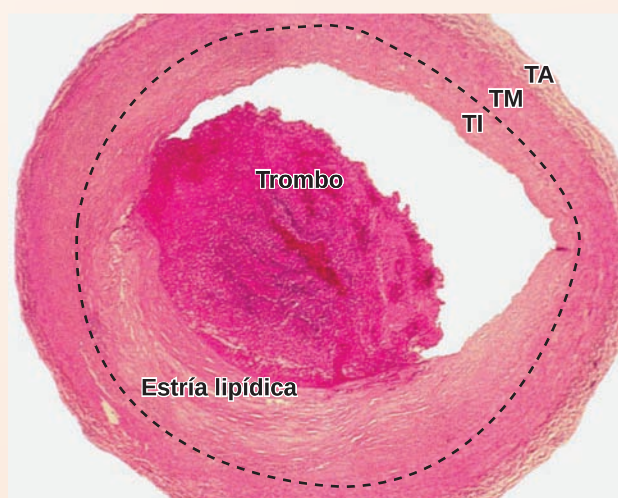


FIGURA C13-3.2 ▲ Fotomicrografía de una arteria coronaria con un trombo mural. Esta fotomicrografía muestra un corte transversal de la arteria coronaria en una etapa menos avanzada de la enfermedad aterosclerótica. Puede verse una placa fibroadiposa en la túnica íntima *(TI)* y un trombo desarrollado superpuesto sobre una placa que obstruye parcialmente la luz arterial. La línea de puntos indica la frontera entre la túnica íntima y la túnica media *(TM)*. La túnica adventicia *(TA)* forma la capa más externa del vaso. 40 X. (Cortesía del Dr. William D. Edwards).

refleja por la presencia de vesículas secretoras en su citoplasma. También contienen cuerpos multivesiculares, vesículas de transporte y cuerpos de Weibel-Palade.

Las vénulas musculares se distinguen de las vénulas poscapilares porque tienen una túnica media.

Las **vénulas musculares** se ubican a continuación de las vénulas poscapilares en la circulación venosa de retorno al corazón y tienen un diámetro de hasta 0,1mm. Si se considera que las vénulas poscapilares no tienen una verdadera túnica media, las vénulas musculares tienen una o dos capas de músculo liso que constituyen una túnica media. Estos vasos también tienen una túnica adventicia delgada. Por lo general, en las vénulas musculares no se encuentran pericitos.

Las venas pequeñas son una continuación de las vénulas musculares.

Las **venas pequeñas** son una continuación de las vénulas musculares y sus diámetros varían de 0,1 mm a 1 mm. Las tres túnicas están presentes y se pueden reconocer en un preparado de rutina. La túnica media constituye normalmente dos o tres capas de músculo liso. Estos vasos también tienen una túnica adventicia más gruesa.

Venas medianas

Las **venas medianas** tienen un diámetro de hasta 10 mm. La mayor parte de las venas profundas que acompañan arterias se encuentra en esta categoría (p. ej., la vena radial, la vena tibial, la vena poplítea). Las válvulas son un rasgo característico de estos vasos y son más abundantes en la porción inferior del cuerpo, en particular en los miembros inferiores, para evitar el movimiento retrógrado de la sangre por acción de la gravedad. A menudo, las venas profundas de miembros inferiores son el sitio de formación de trombos (coágulos de sangre), un trastorno conocido como **trombosis venosa profunda** (DVT). La DVT se asocia con la inmovilización de los miembros inferiores debido a la postración en cama (después de la cirugía u hospitalización), férulas ortopédicas o restricción de movimientos durante los vuelos de larga distancia. La DVT puede ser un trastorno que pone en peligro la vida debido al potencial para el desarrollo de embolias pulmonares (obstrucción de las arterias pulmonares) por el desprendimiento de un coágulo sanguíneo originado en las venas profundas.

Las tres túnicas de la pared venosa son bien visibles en las venas medianas o de mediano calibre (fig. 13-24).

- La **túnica íntima** consta de un endotelio con su lámina basal, una capa subendotelial fina con células musculares lisas ocasionales dispersas en los elementos del tejido conjuntivo y, en algunos casos, una membrana elástica interna fina discontinua.
- La **túnica media** es mucho más delgada que la misma capa en las arterias de tamaño mediano. Contiene varias capas de células musculares lisas dispuestas circularmente con fibras colágenas y elásticas intercaladas. Además, pueden estar presentes células musculares lisas con una disposición longitudinal justo debajo de la túnica adventicia.
- La **túnica adventicia** es normalmente más gruesa que la túnica media y consta de fibras colágenas y redes de fibras elásticas (fig. 13-24b).

Venas grandes

En las venas grandes, la túnica media es relativamente más delgada y la túnica adventicia es relativamente gruesa.

Las venas con un diámetro superior a 10 mm se clasifican como venas grandes.

- La **túnica íntima** de estas venas (fig. 13-25 y lámina 34, pág. 474) consiste en un revestimiento endotelial con su lámina basal, una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subendotelial y algunas células de músculo liso. A menudo, el límite entre la túnica íntima y la media no está claro, y no siempre es fácil decidir si las células de músculo liso cercanas al endotelio pertenecen a la túnica íntima o a la túnica media.
- La **túnica media** es relativamente delgada y contiene células de músculo liso en disposición circunferencial, fibras colágenas y algunos fibroblastos.
- La **túnica adventicia** de las venas grandes (p. ej., las venas subclavia, la vena porta y las venas cavas) es la capa más gruesa de la pared vascular. Junto con las fibras colágenas, las fibras elásticas y los fibroblastos en la túnica adventicia, también contiene células de músculo liso con disposición longitudinal (fig. 13-26). Las extensiones del miocardio auricular, conocidas como **mangas de miocardio**, están presentes en la túnica adventicia en la vena cava tanto superior como inferior, así como en el tronco pulmonar. La disposición, longitud, orientación y espesor de las mangas de miocardio pueden variar en cada persona. La presencia de la extensión miocárdica que contiene células del músculo cardíaco en la túnica adventicia de las venas grandes, confirma la posibilidad de iniciar la **fibrilación auricular,** el trastorno del ritmo cardíaco anómalo más común que contribuye a la morbilidad y a la mortalidad cardíaca. La autopsia de las venas pulmonares de los pacientes con fibrilación auricular, con frecuencia revelan la presencia de mangas de miocardio que contienen células musculares cardíacas alteradas.



VASOS SANGUÍNEOS ATÍPICOS

En varios sitios del organismo hay vasos sanguíneos, tanto arterias como venas, que tienen una estructura atípica. Los siguientes son ejemplos de estos vasos.

- **Arterias coronarias**, que se consideran arterias musculares medianas, se originan en la parte proximal de la aorta ascendente y transcurren por la superficie del corazón, en el epicardio, rodeadas por tejido adiposo. Las paredes de las arterias coronarias suelen ser más gruesas que las de arterias comparables en los miembros superiores o inferiores, debido a la gran cantidad de capas circulares de células musculares lisas en la túnica media. En los preparados de rutina teñidos con H&E, la capa subendotelial de la túnica íntima de las personas más jóvenes es poco

visible, pero se torna progresivamente más gruesa conforme aumenta la cantidad de células musculares lisas y el tejido fibroelástico con el envejecimiento (fig. 13-27). La membrana elástica interna está bien desarrollada, si bien puede estar fragmentada, duplicada o focalmente ausente en las personas mayores. La consistencia relativamente "laxa" de la túnica adventicia está reforzada por los haces longitudinales de fibras colágenas que permiten cambios continuos del diámetro vascular. Las alteraciones ateroscleróticas en las arterias coronarias que restringen el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno al músculo cardíaco conducen a la **enfermedad cardíaca isquémica** (v. cuadro 13-3).

- **Senos venosos durales**, representan los conductos venosos en la cavidad craneal. En esencia, son espacios amplios dentro de la duramadre que están tapizados por células endoteliales y carecen de células de músculo liso.
- **Vena safena magna**, representa una vena larga subcutánea del miembro inferior que se origina en el pie y drena en la vena femoral justo debajo del ligamento inguinal. Esta vena se describe a menudo como una **vena muscular,** debido a la presencia de una cantidad inusual de músculo liso (fig. 13-28). Además de la gruesa capa de células de músculo liso de distribución circular en su túnica media, la vena safena magna posee numerosos haces musculares lisos longitudinales en la túnica íntima y en la túnica adventicia bien desarrollada. La túnica íntima está separada de la túnica media por una membrana elástica interna delgada poco desarrollada. La vena safena magna se extrae con frecuencia del miembro inferior y se utiliza para autotrasplante en la cirugía de **revascularización (bypass) coronaria (CABG)** cuando no se dispone de material de injerto arterial (a menudo obtenido de la arteria torácica interna) o se necesita mucho material para anastomosis de revascularización múltiples. La CABG es uno de los procedimientos quirúrgicos más común en Estados Unidos.
- **Vena central de la médula suprarrenal** y sus tributarias, que pasan a través de la médula suprarrenal, tienen una túnica media inusual. Esta túnica contiene varios fascículos de células de músculo liso en orientación longitudinal, que varían en tamaño y aspecto (fig. 13-29). Estos haces de músculo liso de disposición irregular (también llamados **almohadillas musculares**) se extienden dentro de las tributarias de la vena central de la médula suprarrenal. Esta disposición excéntrica singular de haces de músculo liso, es la causa de irregularidades en el espesor de la pared vascular. En las zonas donde no hay haces musculares, las células de la médula suprarrenal o, a veces, la corteza suprarrenal, están separadas de la luz de la vena sólo por una delgada capa de túnica íntima (v. fig. 13-29). La contracción del músculo liso dispuesto longitudinalmente en la túnica media, acrecenta la liberación de hormonas desde la médula suprarrenal hacia la circulación.

Las venas de algunos otros sitios (p. ej., retina, placenta, cordones del bazo) también tienen paredes atípicas y se comentan en los capítulos en los que se describen estos órganos.



VASOS LINFÁTICOS

Los vasos linfáticos transportan líquido desde los tejidos hacia el torrente sanguíneo.

Además de los vasos sanguíneos, existe otro conjunto de vasos por los que circula un líquido llamado **linfa** a través de la mayoría de las partes del cuerpo. Estos vasos linfáticos son auxiliares de los vasos sanguíneos. A diferencia de los vasos sanguíneos, que transportan sangre hacia y desde los tejidos, los vasos linfáticos son unidireccionales, transportan líquido sólo desde los tejidos. Los vasos linfáticos más pequeños se llaman **capilares linfáticos**. Son especialmente abundantes en el tejido conjuntivo laxo subyacente al epitelio de la piel y las membranas mucosas. Los capilares linfáticos comienzan como "fondos de saco ciegos" en los lechos microcapilares (v. fig. 13-23). Los capilares linfáticos convergen en vasos colectores cada vez más grandes llamados **vasos linfáticos**. Por último, se unen para formar dos conductos principales que desembocan en el torrente sanguíneo a la altura de las venas grandes en la base del cuello. La linfa entra en el sistema vascular a la altura de la unión de las venas yugular interna y subclavia. El vaso linfático más grande, que drena la mayor parte del cuerpo y desemboca en el ángulo venoso izquierdo, es el **conducto torácico**. El otro conducto principal es el **conducto linfático derecho**.

Los capilares linfáticos son más permeables que los capilares sanguíneos y recogen el exceso de líquido con proteínas abundantes que hay en los tejidos.

Los c**apilares linfáticos** son una parte singular del sistema circulatorio que forma una red de pequeños vasos en los tejidos. Debido a su mayor permeabilidad, los capilares linfáticos son más eficaces que los capilares sanguíneos en la eliminación del líquido abundante en proteínas de los espacios intercelulares. También están especializados en la captación de moléculas inflamatorias, lípidos de la dieta y células inmunitarias. Una vez que el líquido recogido entra en el vaso linfático, se denomina **linfa**. Los vasos linfáticos también sirven como vías de transporte de las proteínas y los lípidos que son demasiado grandes para atravesar las fenestraciones de los capilares de absorción en el intestino delgado.

Antes de que la linfa retorne a la sangre, pasa a través de los **ganglios linfáticos**, donde es expuesta a las células del sistema inmunitario. Por lo tanto, los vasos linfáticos no sólo sirven como un complemento del sistema vascular de la sangre, sino también como un componente integral del sistema inmunitario.

Los capilares linfáticos, en esencia, son conductos de endotelio que, a diferencia de los capilares sanguíneos típicos, carecen de una lámina basal continua. Esta lámina basal incompleta se puede correlacionar con su alta permeabilidad. Entre la lámina basal incompleta y el colágeno perivascular se extienden filamentos de anclaje. Los filamentos de anclaje consisten en microfibrillas de fibrilina. Las microfibrillas de fibrilina se componen de moléculas de fibrilina-1 y proteínas emilina-1 asociadas a microfibrillas, que son similares a las encontradas en las fibras elásticas del tejido conjuntivo. Los **filamentos de anclaje** mantienen la permeabilidad de los vasos durante los momentos de aumento de presión del

tejido, como en la inflamación. La insuficiencia de la síntesis de emilina-1 en los animales, está relacionada con defectos estructurales y funcionales de los capilares linfáticos.

A diferencia de lo que ocurre con los capilares linfáticos, los vasos linfáticos cuentan con ciertas características para evitar que la linfa se filtre de su interior (lumen). Éstas incluyen las uniones estrechas continuas entre las células endoteliales y la lámina basal continua que está rodeada por las células musculares lisas. A medida que los vasos linfáticos aumentan su tamaño, la pared se vuelve más gruesa. El espesor creciente se debe al tejido conjuntivo y a los haces de músculo liso. Los vasos linfáticos poseen **válvulas** que impiden el reflujo de la linfa para ayudar, de esta manera, al flujo unidireccional (lámina 35, pág. 476). El sistema vascular linfático carece de una bomba central. La linfa se mueve con lentitud, impulsada principalmente por la compresión de los vasos linfáticos por el músculo esquelético contiguo. Además, la contracción de la capa de músculo liso que rodea los vasos linfáticos puede contribuir al impulso de la linfa.



Puntos esenciales
Sistema Cardiovascular

GENERALIDADES DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

- El **sistema cardiovascular** incluye el corazón, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos. Transporta la sangre y la linfa hacia y desde diversos tejidos del cuerpo.
- El sistema cardiovascular consiste en la **circulación pulmonar** (transporta sangre arterial del corazón a los pulmones y devuelve la sangre venosa al corazón) y la **circulación sistémica** (transporta sangre arterial del corazón a todos los demás tejidos y devuelve la sangre venosa al corazón).

CORAZÓN

- El **corazón** es una bomba muscular de cuatro cámaras (dos aurículas y dos ventrículos). Contiene el **músculo cardíaco** (para la contracción que impulsa la sangre), el **esqueleto fibroso** (para la fijación de las válvulas y la separación de la musculatura auricular y ventricular), un **sistema de conducción** (para la iniciación y propagación de las contracciones rítmicas) y el **sistema vascular coronario** (arterias coronarias y las venas cardíacas).
- La pared del corazón se compone de tres capas: el epicardio, el miocardio y el endocardio.
- **Epicardio** (capa visceral de pericardio seroso), que es la capa externa del corazón y consiste en células mesoteliales con tejido conjuntivo y adiposo contiguo. Contiene el sistema vascular coronario.
- **Miocardio**, que es la capa intermedia y consiste en el músculo cardíaco.
- **Endocardio**, es la capa interior y consta de endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una capa subendocárdica que contiene células del sistema de conducción del corazón.
- La contracción cardíaca se inicia y se sincroniza por el **sistema de conducción**, que consiste en miocitos cardíacos modificados que forman el **nódulo sinoauricular (o sinusal) (SA), nódulo auriculoventricular (AV), haz AV (haz de His) y fibras de Purkinje**.
- La frecuencia cardíaca está regulada por los nervios simpáticos (aumentan la velocidad) y los nervios parasimpáticos (disminuyen la frecuencia), así como por las hormonas circulantes (adrenalina y noradrenalina) y otras sustancias (Ca^{2+}, hormonas tiroideas, cafeína, etc.).

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LAS ARTERIAS Y VENAS

- Las paredes de las arterias y las venas se componen de tres capas llamadas *túnicas*.
- La **túnica íntima**, la capa más interna del vaso, se compone de **endotelio**, una **capa subendotelial** de tejido conjuntivo y una **membrana elástica interna**.
- La **túnica media**, la capa intermedia, consiste en capas de células musculares lisas con disposición circunferencial y con laminillas elásticas interpuestas entre ellas.
- En las arterias, la túnica media es relativamente gruesa y se extiende entre las membranas elásticas internas y externas.
- La **túnica adventicia**, la capa más externa de tejido conjuntivo, se compone principalmente de colágeno con pocas fibras elásticas dispersas. Contiene los **vasa vasorum** y una red de nervios autónomos llamados **nervi vasorum** (**vascularis**).
- Las **células endoteliales** interactúan activamente con las células musculares lisas contiguas y el tejido conjuntivo. Además de mantener una barrera de permeabilidad selectiva entre la sangre y el tejido conjuntivo, las células endoteliales impiden la coagulación sanguínea (por secreción de anticoagulantes y agentes antitrombogénicos), modulan la resistencia vascular (por secreción de vasoconstrictores y vasodilatadores) y regulan las respuestas inmunitarias.

ARTERIAS

- Las **arterias** se clasifican en tres tipos según el tamaño y el espesor de su túnica media: arterias grandes (arterias elásticas), arterias medianas (arterias musculares) y arterias pequeñas (incluso arteriolas).
- **Arterias elásticas**, que tienen una túnica media, que consiste en varias capas de células de músculo liso separadas por laminillas elásticas. En la túnica media no hay presencia de fibroblastos.
- **Arterias musculares**, que tienen una túnica media con más músculo liso y menos laminillas elásticas que las arterias elásticas. También tienen una prominente membrana elástica interna en la túnica íntima.
- **Arterias pequeñas** y arteriolas, que se distinguen una de otra por el número de capas de células del músculo liso en la túnica media.
- **Arteriolas**, que tienen una o dos capas de músculo liso y regulan la resistencia vascular, con lo que controlan así el flujo de sangre a las redes de capilares.
- **Anastomosis arteriovenosas**, que permiten que la sangre evite los capilares, proporcionando rutas directas entre arterias y venas. Esta vía está regulada por la contracción de los esfínteres precapilares en las **metarteriolas**.

CAPILARES

- **Capilares**, que son los vasos sanguíneos de diámetro más pequeño y se clasifican en tres tipos diferentes: los capilares **continuos** (caracterizados por el endotelio vascular ininterrumpido), **fenestrados** (caracterizados por muchas aberturas en la pared capilar y la lámina basal continua) y **discontinuos** o **sinusoidales** (más grande en diámetro con grandes aberturas, huecos intercelulares y una lámina basal discontinua).
- **Pericitos** asociados con capilares que representan una población de células madre mesenquimatosas indiferenciadas.

VASOS LINFÁTICOS

- **Vasos linfáticos**, que transportan líquido intersticial desde los tejidos hasta el torrente sanguíneo.
- Vasos linfáticos más pequeños y más permeables llamados **capilares linfáticos**. Drenan la linfa en los vasos linfáticos más grandes y después en el conducto torácico o conducto linfático derecho antes de desembocar en el sistema venoso.
- Todos los vasos linfáticos poseen válvulas que impiden el flujo de retorno de la linfa.

VENAS

- **Venas**, que se dividen en cuatro tipos en función de su tamaño (diámetro): **vénulas** (<0,1 mm), **venas pequeñas** (<1 mm), **venas medianas** (<10 mm) y **venas grandes** (>10 mm).
- **Vénulas poscapilares**, que recogen la sangre de la red capilar y se caracterizan por la presencia de pericitos. En el tejido linfoide, están revestidas por endotelio cuboidal (**vénulas de endotelio alto**), lo que facilita la extensa migración de linfocitos de la sangre.
- Las **venas pequeñas**, **medianas** y **grandes** tienen una capa relativamente delgada de túnica media y una túnica adventicia más pronunciada.
- Las venas, especialmente las de los miembros, puede contener **válvulas** que impiden el reflujo de sangre.
- Las venas grandes cerca del corazón pueden contener **mangas de miocardio** en la túnica adventicia.

LÁMINA 32 Corazón

El **sistema cardiovascular** es un sistema de transporte que lleva sangre y linfa hacia y desde los tejidos del cuerpo. El sistema cardiovascular incluye el corazón, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos. Los vasos sanguíneos proporcionan la ruta por la que circula la sangre hacia y desde todas las partes del cuerpo. El corazón bombea la sangre. Los vasos linfáticos transportan líquido derivado de los tejidos, llamado linfa, de regreso al sistema vascular sanguíneo.

El **corazón** es un órgano de cuatro cavidades que son las aurículas derecha e izquierda y los ventrículos derecho e izquierdo. La sangre del cuerpo retorna a la aurícula derecha desde donde pasa al ventrículo derecho. La sangre se bombea desde el ventrículo derecho hacia los pulmones para que se oxigene y retorna a la aurícula izquierda. La sangre de la aurícula izquierda entra en el ventrículo izquierdo desde donde se bombea al resto del cuerpo, es decir, al circuito sistémico.

El corazón, que se diferencia de un tubo vascular recto en el embrión, tiene la misma estructura básica de tres capas en su pared que los vasos sanguíneos de orden superior a capilares y vénulas poscapilares. En los vasos sanguíneos, las tres capas se denominan **túnica íntima**, incluidos el endotelio vascular y el tejido conjuntivo subyacente; **túnica media**, una capa muscular cuyo espesor varía en arterias y venas y **túnica adventicia**, la capa más externa de tejido conjuntivo relativamente densa. En el corazón, estas capas se denominan endocardio, miocardio y epicardio, respectivamente.



Tabique auriculoventricular, corazón, ser humano, H&E, 45X; recuadro125X.

En el campo de esta micrografía se muestra parte de las paredes auriculares *(A)* y ventriculares *(V)* a la altura del **tabique auriculoventricular** y la raíz de la válvula mitral *(MV)*. Ambas cavidades y la válvula están tapizadas por el endotelio escamoso del endocardio *(En)*. Las **fibras de Purkinje** *(PF)* del sistema de conducción cardíaca se ven en la pared auricular entre el tejido conjuntivo subendocárdico *(CT)* relativamente escaso y las **células musculares cardíacas** *(CM)* modificadas subyacentes del nódulo auriculoventricular *(AVN)*. El tejido conjuntivo denso *(DCT)* que es continuo con el tabique y las capas subendocárdicas de la aurícula y el ventrículo, se extiende desde la raíz de la válvula hacia el interior de la valva. También pueden verse delgadas fibras musculares cardíacas que se extienden desde la pared auricular hacia la porción superior de la válvula. **Recuadro.** Este aumento mayor de la región incluida en el rectángulo (girada ~ 90°) muestra con más claridad la capa endotelial del endocardio (En) y el tejido conjuntivo denso *(DCT)* del subendotelio y la capa subendocárdica. Una fina capa de músculo liso *(SM)* aparece entre el tejido fibroso más compacto ubicado justo debajo del endotelio y el tejido fibroso menos denso del subendocardio. Son particularmente evidentes los cortes longitudinales de las fibras de Purkinje *(PF)* del sistema de conducción cardíaco. Estas células de músculo cardíaco modificadas contienen el mismo sistema filamentoso contráctil como sus contrapartes más pequeñas en el miocardio, pero las fibrillas son menos abundantes, están más separadas entre sí y a menudo rodean lo que parecen ser regiones vacuoladas. En algunos sitios se ven los **discos intercalares** *(ID)* típicos de la organización de células del músculo cardíaco.



Arteria coronaria y vena cardíaca, corazón, ser humano, H&E, 30X.

Esta micrografía muestra cortes transversales de una arteria coronaria y la vena cardíaca en el surco coronario. El tejido adiposo *(AT)* circundante sirve como almohadilla protectora para los vasos sanguíneos que transcurren en el surco coronario. La **arteria coronaria** *(CA)* en la parte inferior izquierda de esta foto, está rodeada por haces minúsculos de células musculares cardíacas *(CM)* pequeñas que forman parte del nódulo auriculoventricular *(AVN)*. A la derecha de la arteria se discierne un asa del haz de conducción *(CB)* que contiene **fibras de Purkinje**. La túnica íntima *(TI)* teñida con mucha intensidad está limitada por una membrana elástica interna *(IEM)* que se distingue fácilmente en esta amplificación. La gruesa túnica media *(TM)* muscular también se distingue con facilidad de la túnica adventicia *(TA)* fibrosa y más delgada. Un vaso arterial más pequeño *(A')* se ve en la parte superior izquierda de la foto. El vaso más grande, la vena cardíaca *(CV)*, tiene una gran luz y una pared delgada en relación con su tamaño, una característica típica de las venas en comparación con las arterias. La túnica íntima *(TI)* de esta vena de nuevo aparece como una capa más oscura. Con este aumento no es posible distinguir la túnica media de la adventicia.

A, aurícula
A', arteria pequeña
AT, tejido adiposo
AVN, nódulo auriculoventricular
B, sangre
CA, arteria coronaria
CB, haz de conducción
CM, músculo cardíaco
CT, tejido conjuntivo
CV, vena cardíaca
DCT, tejido conjuntivo denso
En, endotelio
ID, disco intercalar
IEM, membrana elástica interna
LN, nódulo linfático
MV, válvula mitral
PF, fibras de Purkinje
SM, músculo liso
TA, túnica adventicia
TI, túnica íntima
TM, túnica media
V, ventrículo

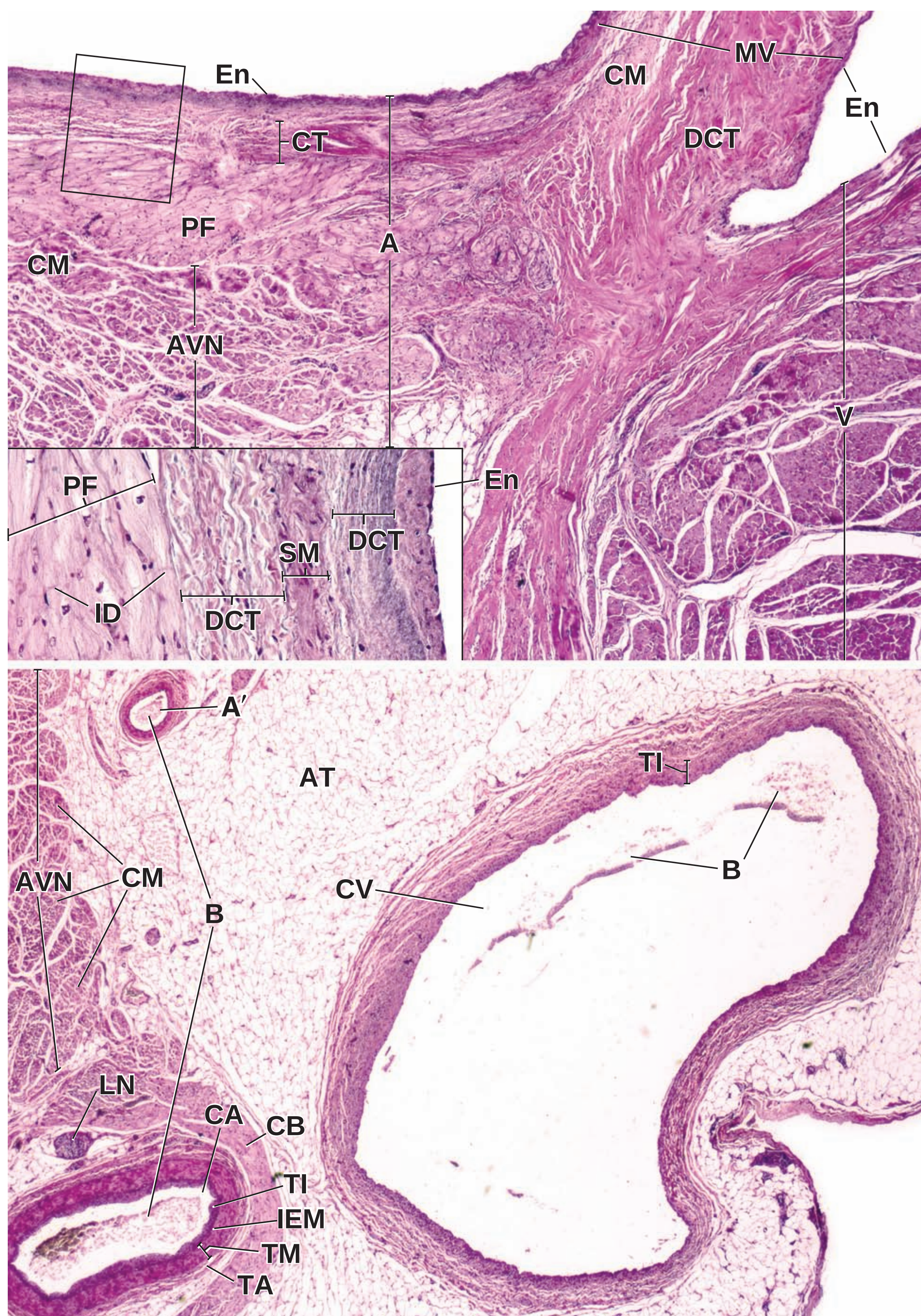
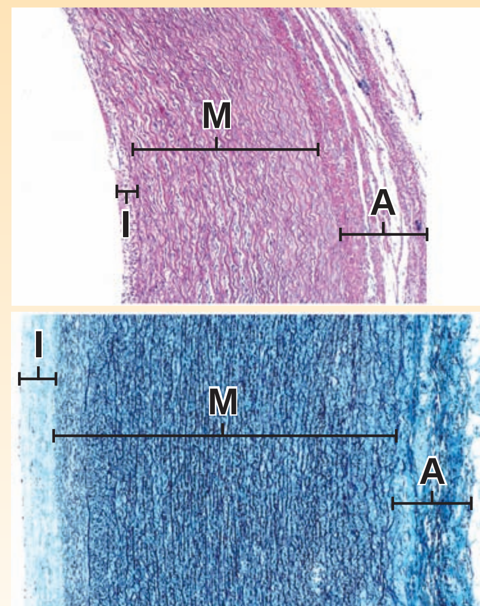

En
CT
A
MV
CM
En
DCT
PF
CM
AVN
V
En
PF
DCT
SM
ID
DCT
A′
AT
TI
AVN
CM
B
CV
B
LN
CA
CB
TI
IEM
TM
TA

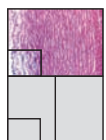
LÁMINA 33 Aorta

La **aorta,** la principal arteria sistémica del organismo, es una arteria elástica. La presencia de numerosas laminillas elásticas fenestradas le permite resistir las variaciones de presión causadas por la contracción rítmica del ventrículo izquierdo. La **túnica íntima** es comparativamente mucho más gruesa que la que se observa en las arterias musculares. La capa subendotelial de la túnica íntima consta de tejido conjuntivo con fibras colágenas y elásticas. El componente celular consiste en células de músculo liso y fibroblastos. El borde externo de la túnica íntima está delimitado por una membrana elástica interna que representa la primera capa de las muchas láminas fenestradas concéntricas en la túnica media del vaso. La **túnica media** constituye la mayor parte de la pared. Entre las láminas elásticas hay fibras colágenas y células de músculo liso. Estas últimas son responsables de la síntesis de fibras colágenas y elásticas. Con la edad, el número y espesor de láminas elásticas en la pared aumenta. A los 35 años, en la aorta torácica se encuentran hasta 60 láminas. Alrededor de los 50 años, las láminas individuales comienzan a mostrar signos de degeneración y gradualmente son reemplazadas por colágeno que conduce a una pérdida gradual de la elasticidad de la pared aórtica.



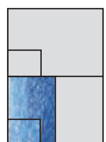
La **túnica adventicia** está formada por tejido conjuntivo denso no moldeado con fibras elásticas entremezcladas que tienden a estar organizadas en un patrón circular. También contiene pequeños vasos sanguíneos que irrigan la parte externa de la túnica media. Estos son los vasa vasorum de la aorta. También hay capilares linfáticos presentes en la túnica adventicia.

FOTOMICROGRAFÍAS DE ORIENTACIÓN: La fotomicrografía superior muestra un corte transversal de una aorta humana infantil teñida con H&E. La túnica íntima (I) se tiñe en forma considerablemente menos intensa que la túnica media (M) contigua. La túnica adventicia (A) contiene una gran cantidad de fibras colágenas y se tiñe con más intensidad que la túnica media o íntima. La fotomicrografía inferior es de un adulto y se ha teñido para revelar el componente elástico de la pared del vaso. La túnica íntima (I) aparece muy pálida en este caso, debido a la escasez de material elástico. La túnica media (M) se ha teñido con mucha intensidad debido a la presencia de grandes cantidades de láminas elásticas. La túnica adventicia (A) contiene además del tejido conjuntivo denso una cantidad moderada de fibras elásticas.



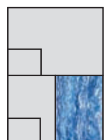
Aorta, ser humano, H&E, 365 X; recuadro 700 X.

Esta micrografía muestra las capas de la pared aórtica. La túnica íntima consiste en un endotelio *(En)* que recubre el tejido conjuntivo laxo *(LCT)*. La porción más gruesa de la pared del vaso es la túnica media *(M)*. El material ondulado es eosinófilo corresponde a fibras colágenas. La tinción de eosina no revela las láminas elásticas. Los núcleos pertenecen a células de músculo liso. Los fibroblastos están ausentes. La capa externa de la pared del vaso es la túnica adventicia *(A)*. El material eosinófilo aquí corresponde a tejido conjuntivo denso. Los núcleos que son visibles pertenecen a los fibroblastos. También debe tenerse en cuenta el vaso sanguíneo *(BV)* pequeño en la túnica adventicia. El **detalle** muestra la túnica íntima con más aumento e incluye una parte de la túnica media. Debe observarse el endotelio *(En)*. El material eosinófilo en la túnica íntima corresponde a fibras colágenas *(CF)*. El tipo de célula principal aquí es la célula de músculo liso *(SMC)*.



Aorta, ser humano, hematoxilina férrica y azul de anilina, 255 X; recuadro 350 X.

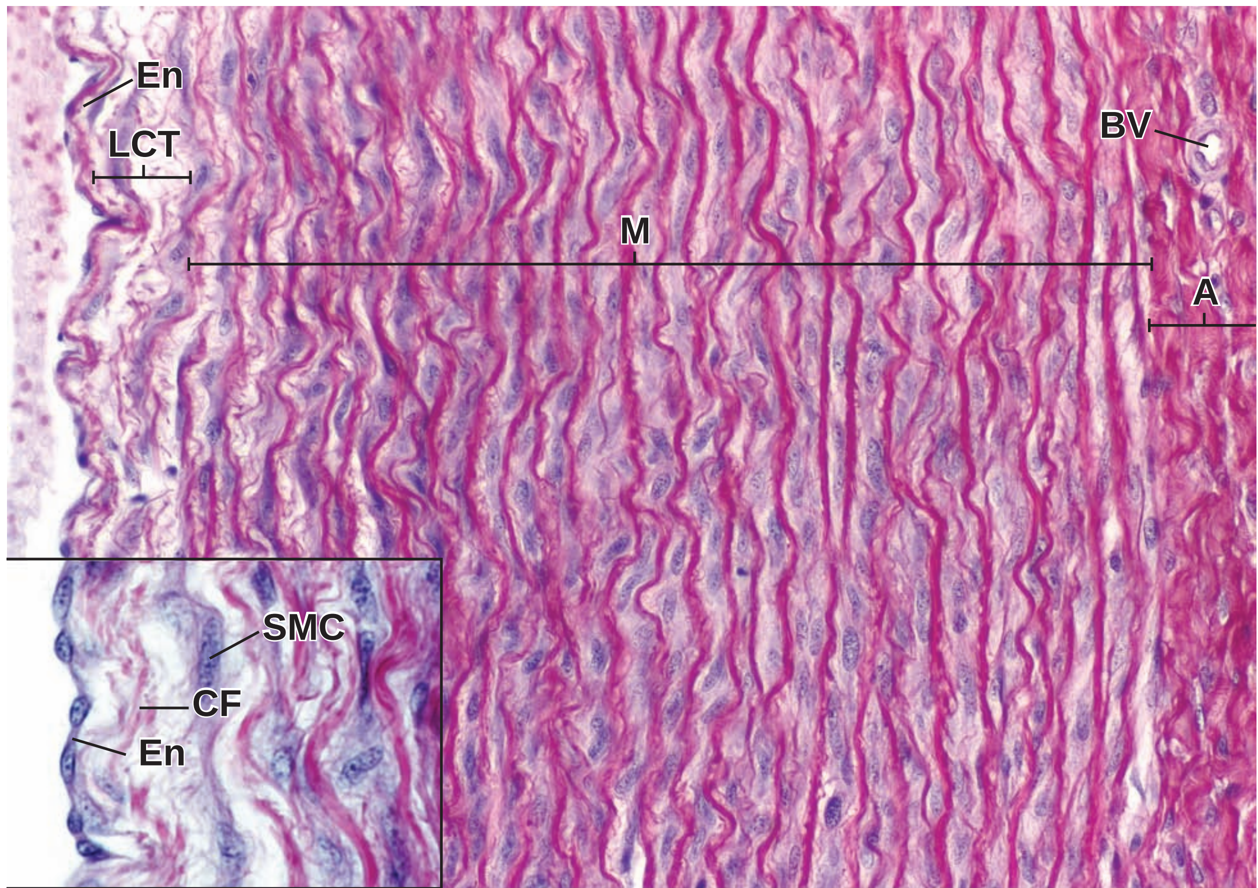
La muestra que aparece aquí se ha teñido para distinguir el colágeno del material elástico. La túnica íntima *(I)* se compone principalmente de fibras colágenas. El endotelio (En) representado por varios núcleos es apenas visible. La túnica media *(M)* contiene numerosas laminillas elásticas que aparecen como líneas onduladas negras. El material interpuesto teñido de azul corresponde a fibras de colágeno. Un examen cuidadoso de la túnica permite identificar núcleos de las células de músculo liso dispersos entre las laminillas elásticas. El detalle muestra la túnica íntima con más aumento. Debe tenerse en cuenta los núcleos de las células endoteliales *(EnC)* en la superficie luminal. El resto de la túnica íntima se compone principalmente de fibras colágenas (teñidas de azul) con fibras elásticas *(EF)* ocasionales identificadas por su coloración más oscura. Los núcleos de los fibroblastos y las células de músculo liso ocasionales *(SMC)* parecen dispuestos al azar.



Aorta, ser humano, hematoxilina férrica y azul de anilina, 255 X.

Esta fotomicrografía muestra la parte externa de la túnica media *(M)* con sus laminillas elásticas. La mayor parte de la fotomicrografía es la túnica adventicia *(A)*. Aquí, las fibras colágenas *(CF)* gruesas se reconocen con facilidad. La porción externa de la túnica adventicia contiene muchas fibras elásticas que aparecen como estructuras en *forma de puntos negros*. Estas fibras elásticas están dispuestas en un patrón circunferencial, por lo tanto cuando se cortan, aparecen como, estructuras en *forma de puntos negros*.

A, túnica adventicia
BV, vasos sanguíneos
CF, fibras colágenas
EF, fibras elásticas
En, endotelio
EnC, célula endotelial
I, túnica íntima
LCT, tejido conjuntivo laxo
M, túnica media
SMC, célula muscular lisa


En
LCT
M
BV
A
SMC
CF
En

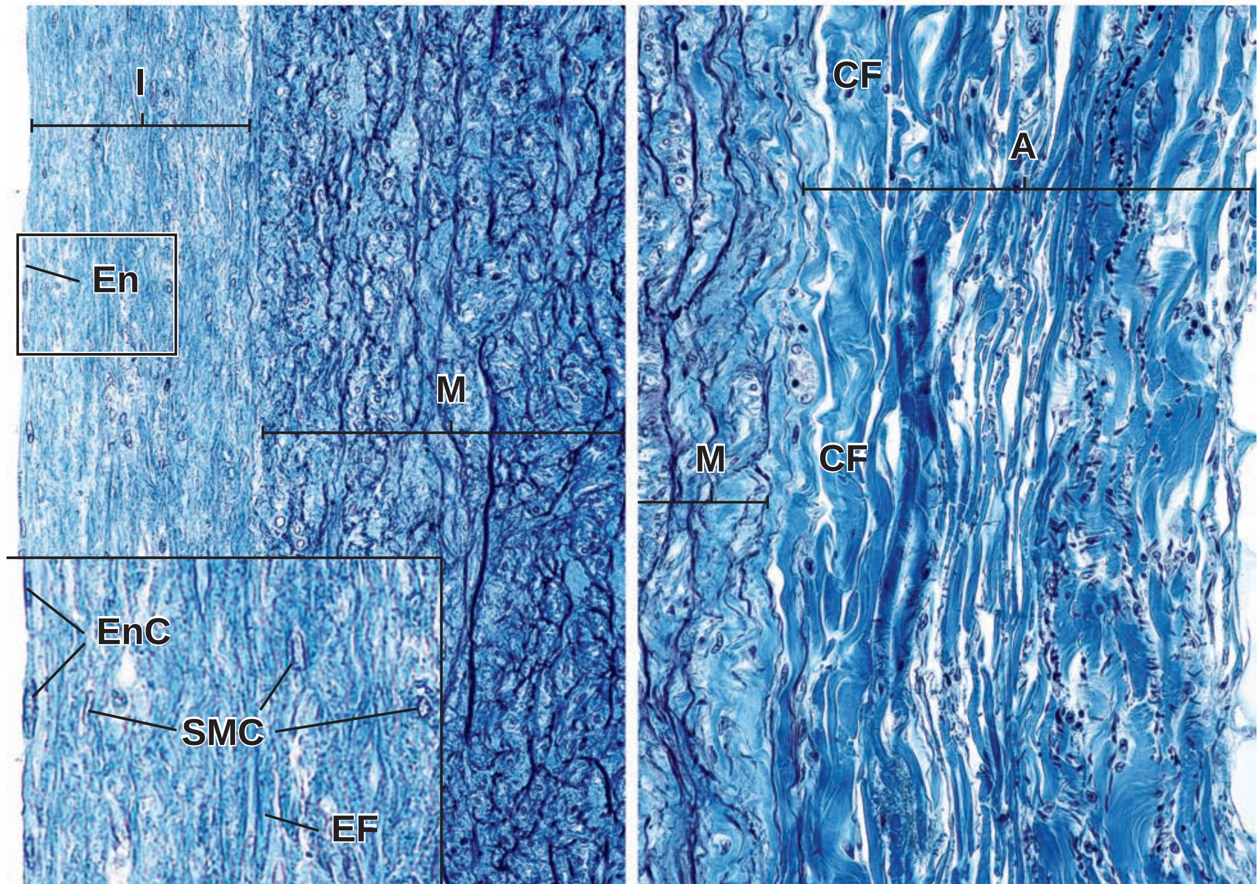
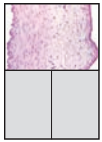

I
En
M
EnC
SMC
EF
CF
A
M
CF

LÁMINA 34 Arterias musculares y venas medianas

Las **arterias musculares** tienen más músculo liso y menos elastina en la túnica media que las arterias elásticas. Por lo tanto, conforme el árbol arterial se aleja del corazón, el tejido elástico se reduce considerablemente y el músculo liso se convierte en el componente predominante de la túnica media. Sin embargo, las arterias musculares se caracterizan, por una **membrana elástica interna** refráctil que separa la túnica íntima de la túnica media y, por lo general, por una **membrana elástica externa** que separa la túnica media de la túnica adventicia. Las arterias musculares, o arterias de mediano calibre, constituyen la mayoría de las arterias del organismo que han recibido nombre. Las venas suelen acompañar a las arterias a medida que transcurren en el tejido conjuntivo laxo. Las venas tienen las mismas tres capas en sus paredes, pero la túnica media es más delgada que en la arteria que acompaña, y la túnica adventicia es la capa predominante en la pared. Las venas suelen tener el mismo nombre que la arteria que acompañan.



Arteria muscular y vena mediana, simio, H&E, 365X.

En esta fotomicrografía, la luz de la arteria está a la *izquierda* y la luz de la vena está a la *derecha*. El endotelio arterial *(AEn)* se ve claramente en la superficie ondulada de la túnica íntima, mientras que el endotelio venoso *(VEn)* es algo más difícil de distinguir. La membrana elástica interna *(IEM)* se ve como una zona clara delgada justo debajo de la capa endotelial, y separa la túnica íntima del músculo liso *(SM)* subyacente de la túnica media *(TM)*. Es obvio aquí que la túnica media es casi el doble de gruesa que la túnica adventicia *(TA')*.



Arteria muscular, simio, H&E, 545X.

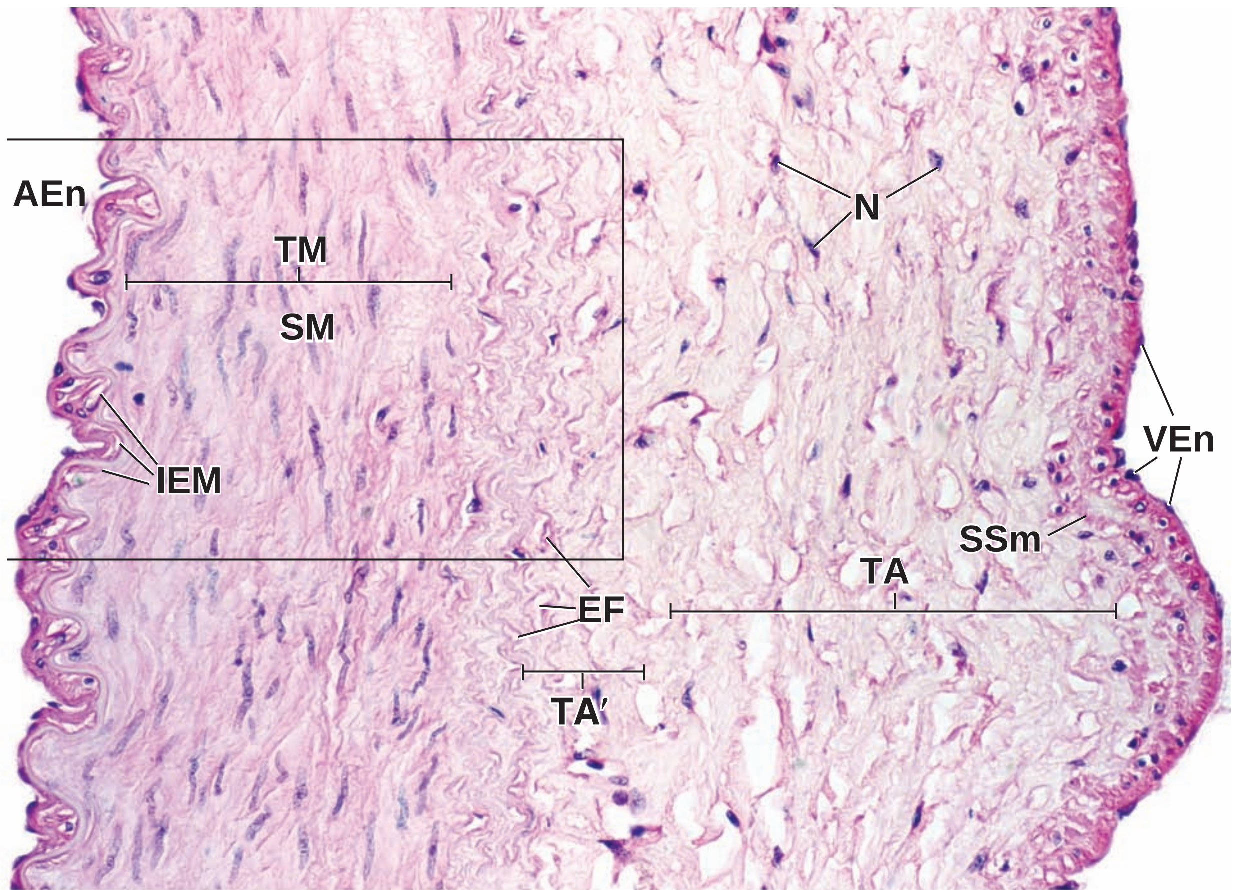
Esta fotomicrografía corresponde a una imagen con más aumento de la región incluida en el *rectángulo* de la foto anterior rotada 90°. Con este aumento, se ve con claridad que las células endoteliales *(EN)* aplanadas siguen los contornos de la membranas elásticas internas *(IEM)*, refráctiles y onduladas, que se apoyan directamente sobre la capa más luminal de las células de músculo liso *(SM)* de la gruesa túnica media *(TM)*. La porción inferior de la fotomicrografía está ocupada por la túnica adventicia *(TA')*, que es unas tres veces más delgada que la túnica media



Vena mediana, simio, H&E, 600X.

En esta vista con más aumento de una parte de la pared de la vena en la figura anterior, las células endoteliales *(EN)* se distinguen mejor y se ven más rotundas que las del endotelio arterial. El límite entre la túnica íntima *(TI)* y la túnica media *(TM)* delgada es difícil de discernir, pero las células de músculo liso *(SM)* de la túnica son más fáciles de reconocer que en la figura anterior, debido a la forma de sus núcleos y la leve basofilia de su citoplasma. La túnica adventicia *(TA)* es aproximadamente dos veces más gruesa que la túnica media y parece contener sólo haces de fibras colágenas y fibroblastos; estos últimos reconocibles por sus núcleos *(N)*. Los haces colágenos del tejido conjuntivo laxo debajo de la túnica adventicia son más grandes que los de la adventicia, y hay menos células en esta porción de la muestra.

AEn, endotelio arterial
C, haces de colágeno
EF, fibras elásticas
EN, células endoteliales
IEM, membrana elástica interna
N, núcleo
SM, músculo liso
SSm, células de músculo liso pequeñas
TA, túnica adventicia arterial de vena acompañante
TA', túnica adventicia arterial
TI, túnica íntima
TM, túnica media
VEn, endotelio venoso


AEn
TM
SM
IEM
N
VEn
SSm
TA
EF
TA′

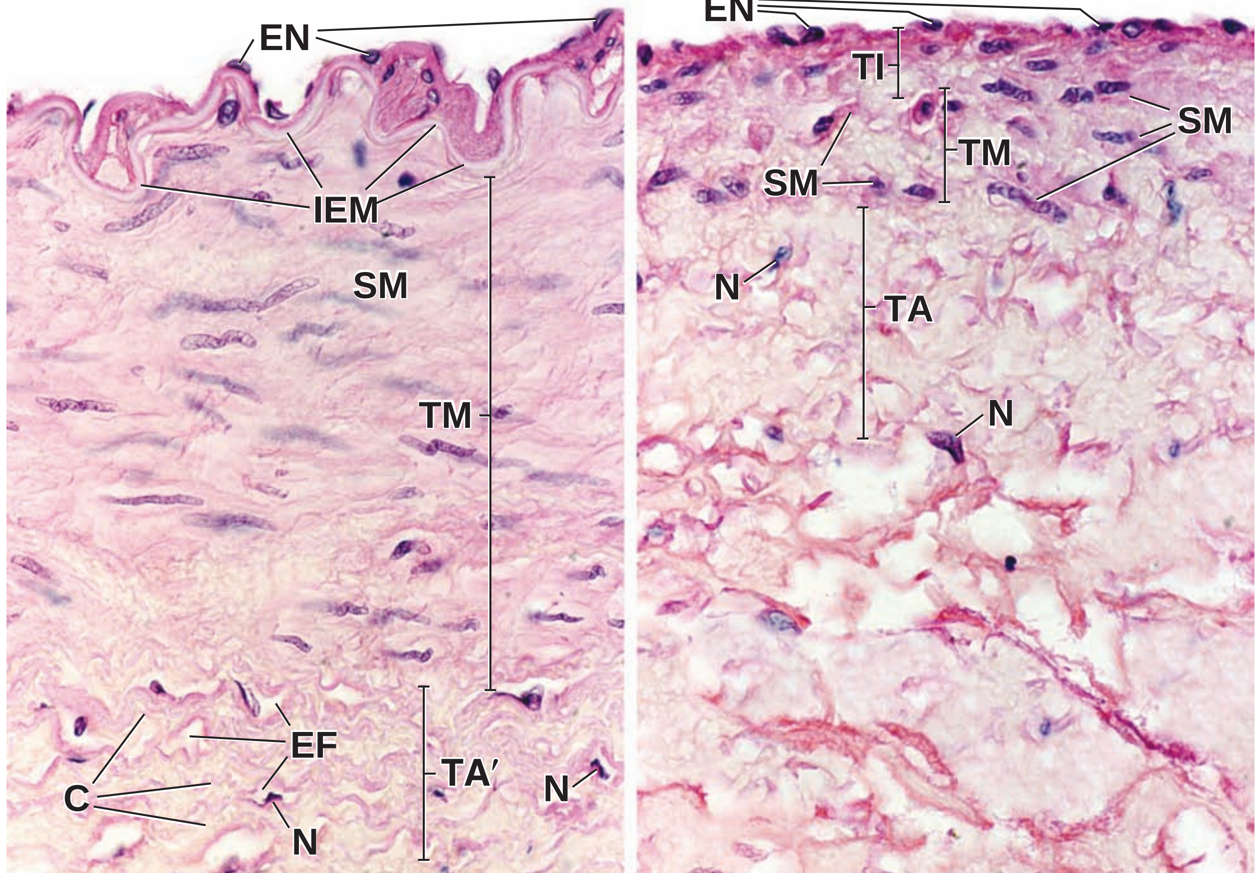
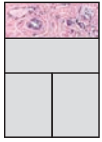

EN
IEM
SM
TM
EF
C
N
TA′
EN
TI
SM
TM
SM
N
TA
N

LÁMINA 35 Arteriolas, vénulas y vasos linfáticos

Los componentes terminales del árbol arterial justo antes de un lecho capilar o una anastomosis arteriovenosa son las arteriolas. Las arteriolas tienen un revestimiento endotelial y músculo liso en su pared, pero el espesor del músculo liso está limitado a una o dos células. Puede haber una membrana elástica interna o faltar, según el tamaño del vaso. Las arteriolas controlan el flujo sanguíneo hacia las redes capilares. En la relación normal entre una arteriola y una red capilar, la contracción del músculo liso de la pared arteriolar reduce o bloquea el flujo sanguíneo hacia los capilares. Un esfínter precapilar está formado por un leve engrosamiento del músculo liso en el origen de un lecho capilar de una arteriola. Los impulsos nerviosos y la estimulación hormonal pueden hacer que las células de los músculos se contraigan, dirigiendo la sangre hacia los lechos capilares donde más se necesita.



Arteriola, vénula y nervio pequeño, pulpejo de un dedo, ser humano, H&E, 600X.

Esta fotomicrografía muestra dos cortes transversales de arteriolas *(A)* y una vénula *(V)*. La **arteriola** de la *izquierda* se identifica como grande, por la presencia de dos capas bien definidas de células musculares lisas que forman la túnica media del vaso. Los núcleos de las células musculares aparecen en corte longitudinal como resultado de la disposición circunferencial de las células. Los núcleos de las células endoteliales del vaso aparecen como pequeñas siluetas alrededor de la luz. Estas células son alargadas y su eje longitudinal está orientado en la dirección del flujo. Por lo tanto, aquí se ven cortes transversales de los núcleos. La arteriola de la derecha es muy pequeña, tiene una sola capa de músculo liso. Una vez más, los núcleos de las células del músculo se ven en cortes longitudinales. Los núcleos de las células endoteliales aparecen como pequeñas siluetas redondas en la superficie luminal. Cerca de la arteriola más grande se observa una vénula y cerca de la arteriola pequeña se ve un corte transversal de nervio periférico *(N)*. Compárese la pared de la vénula, que consiste solamente en endotelio y una capa delgada de tejido conjuntivo, con las arteriolas. Además, debe notarse la luz relativamente grande de la vénula.



Arteriola, pulpejo de un dedo, ser humano, H&E, 350X.

Esta fotomicrografía muestra un corte longitudinal de una **arteriola**. Debido a su trayecto tortuoso en el corte, su pared se ha reducido de tal manera que la capa única de células de músculo liso de la túnica media se ve en diferentes planos en toda su longitud. En el segmento señalado con el número *1*, a la *izquierda*, la pared del vaso se seccionó de manera tangencial. Por lo tanto, la luz del vaso no está incluida en el plano del corte, pero los núcleos de las células de músculo liso de la túnica media se ven seccionados longitudinalmente. Después que la arteriola describe una curva cerrada (segmento indicado por el número *2*), la pared del vaso se corta para revelar la luz. Aquí, los núcleos del músculo liso aparecen como siluetas redondeadas y los núcleos de las células endoteliales que tapizan la superficie luminal aparecen en el perfil longitudinal. En el segmento número *3*, la pared del vaso otra vez apenas fue rozada. En el segmento número *4*, el corte es más profundo y de nuevo se ven la luz y algunas siluetas de las células endoteliales (*puntas de flecha*). La estructura por debajo del vaso es un corpúsculo de Pacini *(P)*.



Vaso linfático, pulpejo de un dedo, ser humano, H&E, 175X.

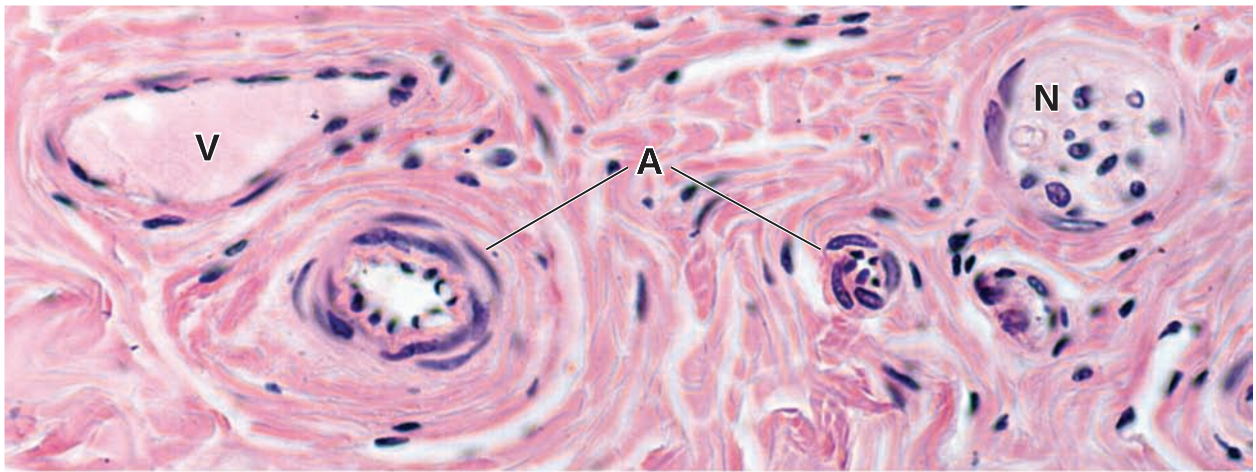
El **vaso linfático** de esta muestra describe una región donde el vaso está haciendo un giro en forma de U en el plano del corte, por lo tanto desaparece en la parte superior e inferior de la fotomicrografía. La pared del vaso consiste en un revestimiento endotelial y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo, sin que se pueda distinguir uno del otro. Una **válvula** *(Val)*, que es característica de los vasos linfáticos, se ve dentro del vaso. Está formada por una capa minúscula de tejido conjuntivo cubierta en ambos lados por endotelio. Las flechas indican los núcleos que son apenas visibles con este aumento; la mayoría de ellos pertenecen a las células endoteliales. Normalmente, la luz contiene material linfático precipitado *(L)*; a veces, pueden estar presentes los linfocitos. Al lado del vaso, a la derecha, se ve el tejido adiposo (*AT*) y en la parte superior izquierda se ve el tejido conjuntivo denso (*DCT*).

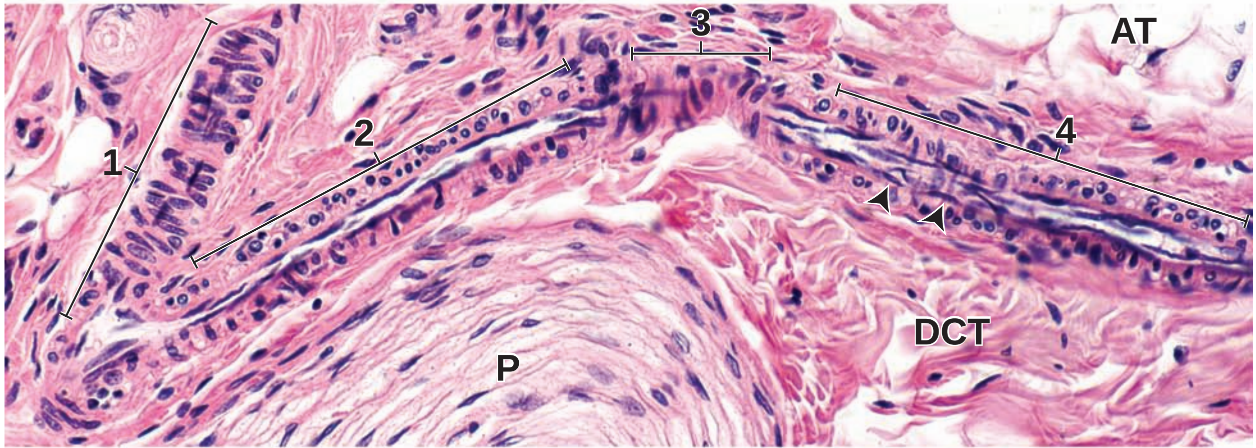


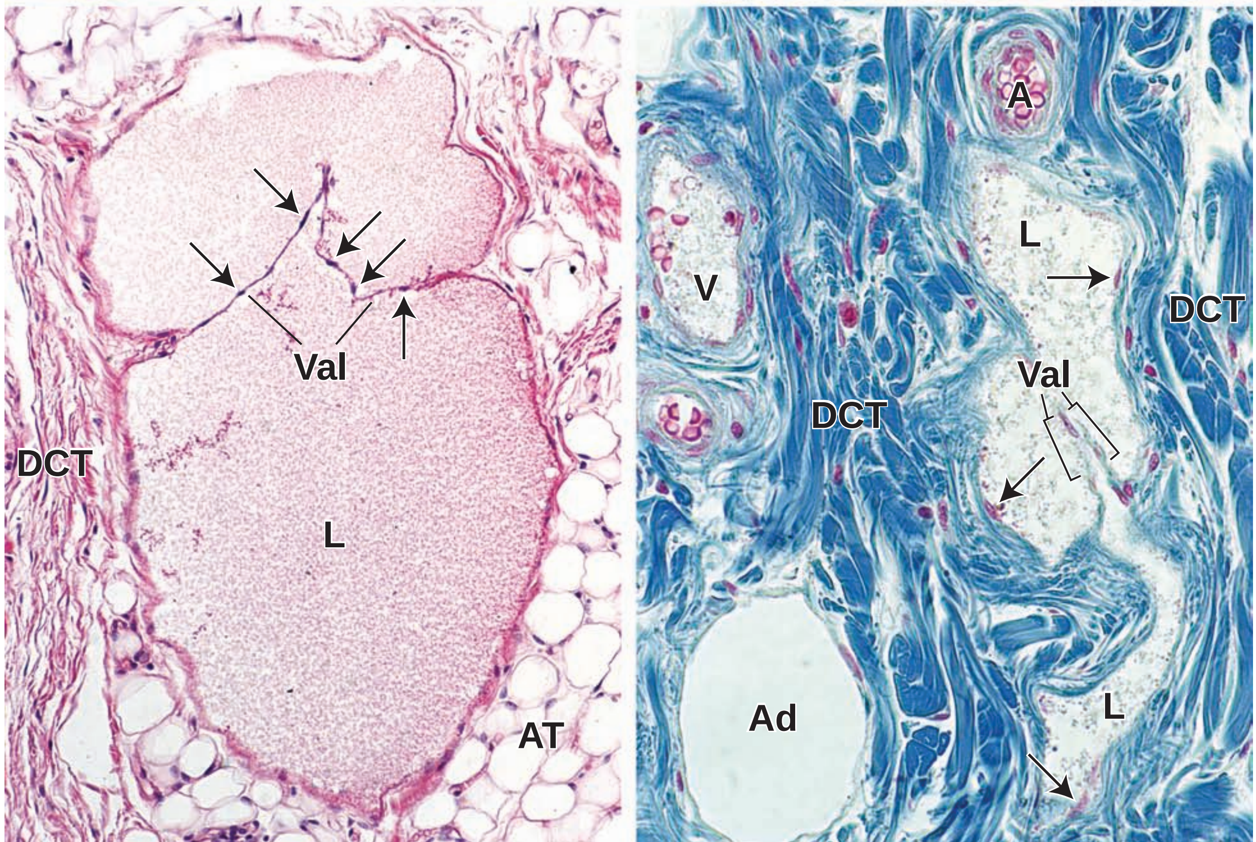
Vaso linfático, pulpejo del dedo, ser humano, tricrómico de Mallory, 375X.

El **vaso linfático** que se muestra aquí está contenido dentro del tejido conjuntivo irregular denso *(DCT)*. La luz es irregular y aparece relativamente estrecha debajo de la válvula (*Val*). Son obvios unos pocos núcleos de las células endoteliales *(flechas)*. Una capa delgada de tejido conjuntivo que está presente fuera del endotelio se mezcla con el tejido conjuntivo denso más allá de la pared del vaso. Una vénula *(V)* también está presente; puede distinguirse del vaso linfático con facilidad porque contiene eritrocitos en su luz.

A, arteriola
Ad, adipocito
AT, tejido adiposo
DCT, tejido conjuntivo denso
L, material linfático
N, nervio
P, corpúsculo de Pacini
V, vénula
Val, válvula
Puntas de flecha, células endoteliales
Flechas, núcleos de células endoteliales

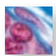

V
A
N


3
AT
1
2
4
DCT
P


Val
DCT
L
AT
A
V
L
DCT
DCT
Val
Ad
L

14

Sistema linfático



GENERALIDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

A lo largo de la historia, se ha notado que quienes se recuperan de ciertas enfermedades como la varicela, el sarampión y las paperas adquieren resistencia (es decir, inmunidad) a la misma enfermedad. Otra observación desde hace mucho tiempo es que la inmunidad es específica, o sea, que la inmunidad para la varicela no evita la infección con sarampión. También se reconoce ahora que el sistema inmunitario puede reaccionar contra el propio cuerpo de la persona y causar enfermedades autoinmunitarias, como el lupus eritematoso, la anemia hemolítica autoinmunitaria, algunas formas de diabetes mellitus y la tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto).

El **sistema linfático** está compuesto por un grupo de células, tejidos y órganos que vigilan las superficies corporales y los compartimentos internos con fluídos, y reaccionan frente a la presencia de sustancias potencialmente nocivas. Los **linfocitos** constituyen el tipo celular que define al sistema linfático y son las células efectoras en la respuesta del sistema inmunitario a sustancias nocivas. Este sistema incluye el **tejido linfático difuso**, los **nódulos linfáticos**, los **ganglios linfáticos**, el **bazo**, la **médula ósea** y el **timo** (fig. 14-1). El conjunto de los diferentes órganos linfáticos y tejidos linfáticos suele denominarse **sistema inmunitario**. Los vasos linfáticos comunican partes del sistema con el sistema vascular sanguíneo.

Los tejidos linfáticos son los sitios donde los linfocitos proliferan, se diferencian y maduran. Además, en el **timo**, la **médula ósea** y el **tejido linfático** asociado con el intestino (GALT), los linfocitos están "educados" para reconocer y destruir antígenos específicos. Estas son las **células inmunocompetentes** que pueden distinguir entre lo "propio" (moléculas normalmente presentes dentro del organismo) y lo "no propio" (moléculas extrañas; es decir, aquellas que normalmente no están presentes).

Un antígeno es una sustancia que puede inducir una respuesta inmunitaria específica.

El cuerpo está constantemente expuesto a organismos patógenos (que causan enfermedad) y sustancias peligrosas del medio externo (microorganismos infecciosos, toxinas, y células y tejidos extraños). Además, en las células se pueden producir cambios (como la transformación de células normales en células cancerosas) que les imparten características de células extrañas. Una respuesta inmunitaria se genera contra un **antígeno** específico, que puede ser una sustancia soluble (p. ej., una proteína, un polisacárido o una toxina extraños) o un organismo infeccioso, un tejido extraño o un tejido transformado. La mayoría de los antígenos deben ser "procesados"

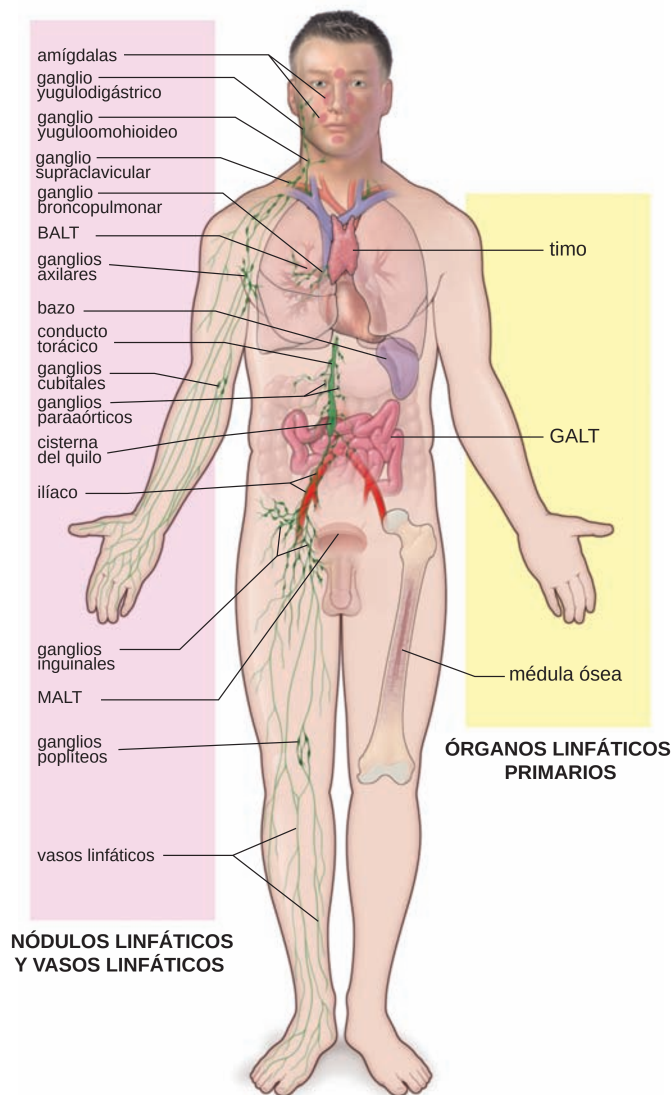


FIGURA 14-1 ▲ Esquema general de las estructuras que constituyen el sistema linfático. El sistema linfático está compuesto por un grupo de células, tejidos y órganos que se encargan de la vigilancia de las superficies corporales y de los compartimentos internos para combatir microorganismos extraños, células transformadas y otras sustancias nocivas. Los linfocitos son las células más importantes del sistema linfático. Se diferencian y adquieren inmunocompetencia en los órganos linfáticos primarios (centrales) que, para los linfocitos B, son la médula ósea y el tejido linfático asociado con el intestino *(GALT)* y para los linfocitos T, es el timo. Los linfocitos, entonces, entran en la sangre o en los vasos linfáticos para colonizar los tejidos linfáticos secundarios (periféricos), donde sufren las últimas etapas de la activación dependiente de antígeno. Los tejidos linfáticos secundarios están compuestos por varios grupos de nódulos linfáticos, como las amígdalas, tejido linfático asociado con los bronquios *(BALT)* en los pulmones y tejido linfático asociado con las mucosas *(MALT)* en todo el sistema genitourinario (p. ej., aquí se muestra la mucosa de la vejiga). La linfa es el líquido que se extrae de los espacios extracelulares de los tejidos conjuntivos. Transcurre por los vasos linfáticos hacia los nódulos linfáticos, que se intercalan en el trayecto de los vasos linfáticos superficiales (asociados con la piel y con la fascia superficial) y de los vasos linfáticos profundos (asociados con las arterias principales). Por último, los vasos linfáticos desembocan en el torrente sanguíneo a la altura de las grandes venas en la base del cuello. El conducto torácico es el vaso linfático más grande.

por las células del sistema inmunitario antes de que otras células puedan montar la respuesta inmunitaria.

La respuesta inmunitaria puede dividirse en defensa inespecífica (innata) y específica (adaptativa).

El cuerpo tiene dos líneas de defensa inmunitaria contra los invasores extraños y las células transformadas: la inmunidad inespecífica y la inmunidad específica.

- En la **inmunidad inespecífica (innata)**, las defensas inespecíficas preexistentes constituyen la respuesta inmunitaria innata. En todos los organismos vivos, la inmunidad innata representa la primera línea de defensa contra la agresión microbiana. Estas defensas consisten en (1) barreras físicas (p. ej., la piel y las membranas mucosas) que impiden que organismos extraños invadan los tejidos, (2) defensas químicas (p. ej., pH bajo) que destruyen muchos microorganismos invasores, (3) varias sustancias secretoras (p. ej., tiocianato en la saliva, lisozimas, interferones, fibronectina y complemento en el suero) que neutralizan las células extrañas, (4) células fagocíticas (p. ej., macrófagos, neutrófilos y monocitos) y (5) células asesinas naturales (NK, *natural killer*).
- Con la **inmunidad específica (adaptativa)**, si fallan las defensas inespecíficas, el sistema inmunitario provee defensas específicas o adaptativas que atacan a los invasores específicos. El contacto inicial con un antígeno específico o un agente extraño inicia una cadena de reacciones en la que participan células efectoras del sistema inmunitario y con frecuencia conduce a un estado de "memoria" inmunitaria. La inmunidad adaptativa induce la **resistencia adquirida** contra la agresión microbiana a través de reorganizaciones somáticas aleatorias de los genes que codifican inmunoglobulinas y los receptores específicos de los linfocitos T (TCR). Durante las respuestas inmunitarias adaptativas, los linfocitos B y T específicos se activan para destruir organismos invasores. Se han identificado dos tipos de defensas específicas: la **respuesta humoral** consiste en la producción de proteínas denominadas **anticuerpos** que marcan invasores para su destrucción por otras células inmunitarias, y la **respuesta celular** en la que se identifican células transformadas y células infectadas por virus para su destrucción por células asesinas específicas.

En consecuencia, poco después de la invasión por bacterias u otros agentes patógenos, el sistema inmunitario se activa (respuesta inflamatoria) para destruir microorganismos infecciosos y para generar memoria a largo plazo contra patógenos.

 CÉLULAS DEL SISTEMA LINFÁTICO

Generalidades

Las células del sistema inmunitario comprenden los linfocitos y diversas células de sostén

Los linfocitos y una gran variedad de células de sostén constituyen las células del sistema inmunitario. Se reconocen tres tipos principales de **linfocitos**: linfocitos B, linfocitos T y linfocitos NK. Las células de sostén interactúan con los linfocitos y cumplen funciones importantes en la presentación de

los antígenos a los linfocitos y la regulación de las respuestas inmunitarias. Estas células incluyen **monocitos**, **macrófagos**, **neutrófilos**, **basófilos**, **eosinófilos**, **células reticulares**, **células dendríticas**, **células dendríticas foliculares**, **células de Langerhans** y **células epitelio reticulares**. Además, una serie de células epiteliales y del estroma especializadas proveen el ambiente para que se produzcan muchas reacciones inmunitarias mediante la secreción de sustancias específicas que regulan el crecimiento, la migración y la activación de las células efectoras y las células de sostén.

Las células de sostén en los órganos linfáticos están organizadas en mallas laxas

En los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos y el bazo, las **células reticulares** y las **fibras reticulares** producidas por estas células forman mallas elaboradas. Los linfocitos, los macrófagos, las células dendríticas, las células dendríticas foliculares y otras células del sistema inmunitario residen en estas mallas y en el tejido conjuntivo laxo del organismo. Las células de Langerhans se encuentran sólo en las capas medias de la epidermis. En estos sitios, llevan a cabo su misión de vigilancia y defensa. En el timo, las **células epitelio-reticulares** forman la malla estructural dentro del tejido. A pesar de su nombre, estas células no producen fibras reticulares ni están relacionadas con ellas. .

Los diferentes tipos de células del tejido linfático se identifican por medio de los marcadores de cúmulo de diferenciación (CD) que hay en sus superficies.

Las diferentes células del tejido linfático y del tejido hematopoyético poseen moléculas de superficie celular exclusivas. Estos marcadores específicos, denominados **moléculas de cúmulo de diferenciación (CD)**, son designados con números de acuerdo con un sistema internacional que los relaciona con antígenos expresados en diferentes etapas de su diferenciación. Las moléculas CD pueden visualizarse mediante métodos inmunohistoquímicos que utilizan anticuerpos monoclonales y son útiles para la identificación de subtipos específicos de células linfáticas o hematopoyéticas. Algunos marcadores CD son expresados por células durante toda su vida; otros se expresan sólo durante una fase de la diferenciación o durante la activación celular. La tabla 14-1 enumera los marcadores más útiles desde el punto de vista clínico.

Linfocitos

Los linfocitos circulantes son los principales componentes celulares del tejido linfático.

Para entender la función de los **linfocitos**, debemos tomar en cuenta que la mayoría de los linfocitos (alrededor del 70 %) en la sangre o la linfa constituyen una **reserva circulante** de células inmunocompetentes. Estas células participan en un ciclo durante el cual abandonan la circulación sistémica para entrar en el tejido linfático. Mientras están en el tejido linfático, se encargan de la **vigilancia inmunitaria** de los tejidos circundantes. Los linfocitos después regresan a la circulación sistémica. Esta población de células corresponde principalmente a linfocitos maduros, de vida larga (en su mayor parte linfocitos T) que han desarrollado la capacidad de reconocer y responder a antígenos extraños y se encuentran en tránsito desde un sitio de tejido linfático hacia otro.

El 30 % restante de linfocitos en los vasos sanguíneos no circula entre los tejidos linfáticos y la circulación sistémica. Esta población comprende en su mayor parte células inmaduras o células activadas de vida corta cuyo destino es un tejido específico. Estas células abandonan los capilares y migran directamente hacia los tejidos, en especial hacia el tejido conjuntivo subyacente al epitelio de revestimiento de los sistemas respiratorio, gastrointestinal y urogenital, así como hacia los espacios intercelulares de esos epitelios. Desde el punto de vista funcional, se presentan tres tipos principales de linfocitos en el cuerpo: los linfocitos T, los linfocitos B y los linfocitos NK. La clasificación funcional de los linfocitos es independiente de sus características morfológicas (de tamaño).

Los linfocitos T se diferencian en el timo y representan la mayoría de los linfocitos circulantes.

Los **linfocitos T (células T)** reciben su nombre porque se diferencian en el timo. Tienen una vida útil larga y participan en la **inmunidad mediada por células**. Representan entre el 60 % y el 80 % de los linfocitos circulantes. Los linfocitos T expresan los marcadores CD2, CD3, CD5 y CD7, y los receptores de célula T (TCR). Sin embargo, se subclasifican de acuerdo con la presencia o ausencia de otros dos marcadores de superficie importantes: CD4 y CD8.

- Los **linfocitos T $CD4^+$** cooperadores son los linfocitos T que también expresan marcadores CD4. Estas células se subdividen, además, según su capacidad de secretar citocinas (v. pág. 491-492). Los linfocitos T cooperadores que sintetizan interleucina 2 (IL-2), interferón γ (IFNγ) y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) se denominan **células TH1**. Estas células interactúan con los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos (CTL), los linfocitos NK y los macrófagos en las respuestas inmunitarias mediadas por células y son esenciales para el control de patógenos intracelulares como los virus y ciertos microorganismos. El otro grupo de linfocitos T cooperadores sintetiza IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y las células se denominan **células TH2**. Estas células interactúan con los linfocitos B y son esenciales para el inicio de las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos que controlan los agentes patógenos extracelulares.
- Los **linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos** (CTL) son linfocitos T que también expresan marcadores CD8. Intervienen en la destrucción de células diana, como las células infectadas por virus, células transformadas por cáncer, células infectadas con microorganismos intracelulares, parásitos, y células trasplantadas.
- Los **linfocitos T reguladores (supresores)** constituyen una población de linfocitos T, diversa en cuanto a fenotipo, que puede suprimir funcionalmente una respuesta inmunitaria a los antígenos extraños y propios mediante su influencia sobre la actividad de otras células del sistema inmunitario. Por ejemplo, los linfocitos T reguladores provistos con marcadores $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ son un clásico ejemplo de células que pueden disminuir la capacidad de los linfocitos T para iniciar las respuestas inmunitarias. El marcador FOXP3 indica una expresión de factores de transcripción de la familia *forkhead* que son característicos de muchos linfocitos T. Otro linfocito T asociado con tumores provisto con los marcadores $CD8^+CD45RO^+$ es capaz de suprimir la activación del linfocito T. Otros linfo-

TABLA 14-1 **Marcadores de cúmulos de diferenciación de uso más común en la práctica clínica.**

Marcador	Expresión celular principal	Función/Identidad	Peso molecular (kDa)
CD1	Linfocitos T en la etapa intermedia de su desarrollo	Interacciona con moléculas MHC I Marcador del desarrollo para linfocitos T y células de Langerhans de la piel	49
CD2	Linfocitos T	Molécula de adhesión Se utiliza como marcador clínico para linfocitos T	50
CD3	Linfocitos T	Forma un complejo con el receptor del linfocito T (TCR)R)	100
CD4	Linfocitos T cooperadores, monocitos, macrófagos	Miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas Interactúa con moléculas MHC II Se une a la proteína vírica gp120 de HIV-1 y HIV-2	56
CD5	Linfocitos T, algunos linfocitos B	Molécula coestimuladora que aparece en los linfocitos T y B maduros Concentración alta en la leucemia linfocítica crónica	67
CD7	Linfocitos T	Miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas Se une a la cinasa PI-3 Marcador clínico útil para las células madre de la leucemia de linfocitos T	40
CD8	Linfocitos T citotóxicos	Miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas Interactúa con moléculas MHC I	34
CD9	Linfocitos B, linfocitos T, monocitos, eosinófilos, basófilos, plaquetas, células endoteliales	Facilita la aglomeración de plaquetas, la adhesión celular y la migración celular	24
CD10	Linfocitos pre–B, linfocitos pre–T	Metaloproteasa de cinc Marcador común para la leucemia linfoblástica aguda	100
CD16a	Linfocitos NK, granulocitos, monocitos	Marcador clínico para las células NK Funcina como receptor de F_c para la IgG aglomerada Media la fagocitosis y la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos	27
CD19	Linfocitos B, células dendríticas	Correceptor con CD21 Marcador clínico para todas las etapas del desarrollo de linfocitos B	90
CD20	Linfocitos T	Forma conductos Ca^{2+} Marcador para etapas avanzadas del desarrollo de linfocitos B	37
CD21	Linfocitos B, células dendríticas foliculares	Receptor para la proteína C3d del complemento y para el virus de Epstein-Barr	145
CD22	Linfocitos T	Molécula de adhesión celular de linfocitos B Media la adhesión de los linfocitos B a los linfocitos T	140
CD23	Linfocitos B, monocitos, eosinófilos, plaquetas, células dendríticas	Baja afinidad receptora para el fragmento F_c de la IgE que media la citotoxicidad dependiente de IgE y la fagocitosis por macrófagos y eosinófilos	45
CD24	Linfocitos B, granulocitos, células epiteliales	Expresado en las etapas avanzadas de la diferenciación de linfocitos B	41
CD28	Linfocitos T	Molécula coestimuladora de linfocito que interactúa con CD80 (B7.1) y CD86 (B7.2); la señal coestimuladora induce la activación de linfocitos T y la producción de IL-2	44
CD34	Células madre hematopoyéticas (HSC)	Marcador clínico para HSC y ligando para CD62L Media la adhesión de las células madre a la matriz extracelular de la médula ósea	120
CD35	Linfocitos T, linfocitos B, monocitos, células dendríticas, granulocitos, eritrocitos	Receptor 1 del complemento Promueve la fagocitosis de partículas cubiertas de complemento Se une a las proteínas C3b y C4b del complemento	250
CD38	Linfocitos T activados	NAD glucohidrolasa Usado como marcador para la activación y proliferación de linfocitos T	45

(continúa en página 483)

TABLA 14-1 Marcadores de cúmulos de diferenciación de uso más común en la práctica clínica. (cont.)

Marcador	Expresión celular principal	Función/Identidad	Peso molecular (kDa)
CD40	Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas foliculares, células dendríticas, monocitos activados, células de músculo liso endoteliales y vasculares	Activo en los linfocitos B en proliferación Molécula coestimuladora para CD40L (CD154) Facilita la producción de citocinas en macrófagos y células dendríticas	48
CD40L	Linfocitos T $CD4^+$ activados; conocidos como CD154	Facilita la interacción entre los linfocitos T y B Regula la función del linfocito B Molécula coestimuladora para CD40	39
CD45	Todos los leucocitos humanos	Tirosinafosfatasa Antígeno común leucocítico Necesario para la transducción de señal receptora de linfocito T y B	220
CD56	Linfocitos NK	Marcador clínico para linfocitos NK Isoforma de moléculas de adhesión nerviosas (N-CAM)	135
CD62L	Leucocitos	Se une a CD34 Corresponde a una L-selectina, molécula de adhesión leucocítica que permite que los linfocitos rueden sobre la superficie endotelial	150
CD80	Linfocitos B, macrófagos, células dendríticas, monocitos	Molécula coestimuladora de APC que interactúa con CD28	45
CD86	Linfocitos B activados, macrófagos, monocitos, células dendríticas, células endoteliales	Molécula coestimuladora de APC que interactúa con CD28	70
CD94	Linfocitos NK	Marcador clínico para linfocitos NK	43

APC, célula presentadora de antígeno; *Ig*, inmunoglobulina; *MHC*, complejo mayor de histocompatibilidad; *NAD*, dinucleótido de nicotinamida adenina; *N-CAM*, molécula de adhesión celular nerviosa; *NK*, destructor natural *(natural killer)*.

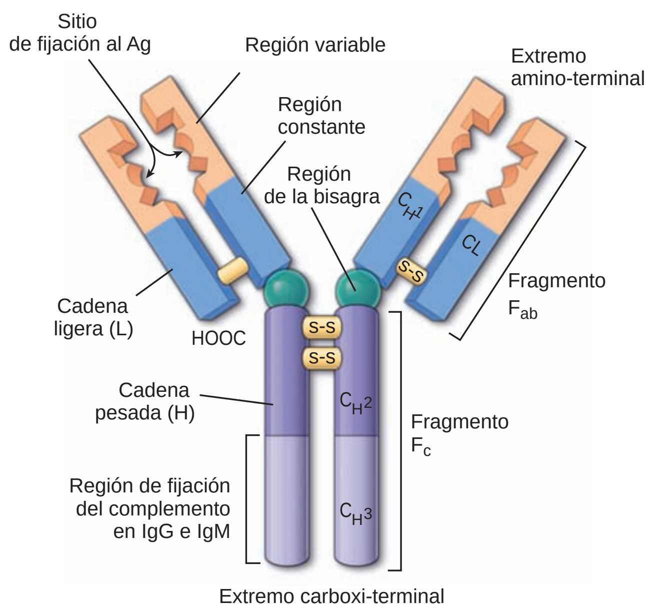


FIGURA 14-2 ▲ Diagrama esquemático de una molécula de anticuerpo. Los anticuerpos son moléculas con forma de Y sintetizadas por las células plasmáticas. Están compuestas por dos cadenas polipeptídicas pesadas (H) y dos ligeras (L), conectadas por enlaces disulfuro (S-S). Tanto las cadenas pesadas como las ligeras están compuestas por dominios de aminoácidos que tienen secuencias constantes (en el extremo carboxi-terminal) o variables (en el extremo amino-terminal). Los cinco diferentes tipos de inmunoglobulinas *(Ig)* están determinados por el tipo de cadena pesada presente. Una molécula de anticuerpo fija un antígeno *(Ag)* en los dos sitios del extremo amino-terminal donde la cadena pesada y la cadena ligera se asocian entre sí. La digestión de una molécula de anticuerpo por la enzima proteolítica papaína escinde el anticuerpo en dos fragmentos F_{ab} y un fragmento F_c cristalizable. Los fragmentos F_{ab} dan la especificidad de fijación al antígeno mientras que el fragmento F_c, que está compuesto por dos segmentos carboxi-terminales de cadena pesada (C_H2 y C_H3), cumplen funciones efectoras (p. ej., en la activación del complemento). Muchas células expresan receptores F_c, en sus superficies, lo que atrapa anticuerpos en su fragmento F_c.

TABLA 14-2 Características de las inmunoglobulinas humanas

Isotipo	Peso molecular (kDa)	Nivel sérico (mg/ml)	Porcentaje de todas las IG en la sangre del adulto	Células a las que se fijan a través de su región F_c	Funciones principales
IgG	145	12,0	85	Macrófagos, linfocitos B, linfocitos NK, neutrófilos, eosinófilos	Ig principal en la respuesta inmunitaria secundaria Tiene la vida media más prolongada de todas las Ig (23 días) Activa el complemento Estimula la quimiotaxis Atraviesa la placenta para conferir inmunidad pasiva al neonato
IgM	190 (950)[a]	1,5	5–10	Linfocitos B	Ig principal producida durante la respuesta inmunitaria primaria Es la Ig más eficaz para fijar el complemento Activa macrófagos Sirve como receptor de Ag en los linfocitos B
IgA	160 (385)[b]	2,0	5–15	Linfocitos B	Ig presente en varias secreciones del organismo, como lágrimas, calostro, saliva y fluido vaginal, y en las secreciones nasales, bronquiales, intestinales y prostáticas. Protege contra la proliferación de microorganismos en estos líquidos y contribuye a la defensa contra microbios y moléculas extrañas que penetran en el organismo a través de los revestimientos celulares de estas cavidades.
IgD	185	0,03	<1	Linfocitos B	Actúa como receptor antigénico (junto con IgM) en la superficie de los linfocitos B maduros (sólo hay trazas en el suero)
IgE	190	3×10^{-5}	<1	Mastocitos, basófilos	Estimula la liberación de histamina, heparina, leucotrienos y factor quimiotáctico eosinófilo de la anafilaxia por los mastocitos. Es responsable de las reacciones de hipersensibilidad anafiláctica Aumenta su concentración en las infestaciones parasitarias.

[a]Forma pentamérica de la IgM encontrada en el suero. [b]Forma dimérica de la IgA encontrada en el suero. *Ag*, antígeno; *Ig*, inmunoglobulina; *NK*, destructor natural *(natural killer)*.

citos T supresores también pueden funcionar en la supresión de la diferenciación de linfocitos B y en la regulación de la maduración de los eritrocitos en la médula ósea.

- Los **linfocitos T gama/delta (γ/δ)** constituyen una pequeña población de linfocitos T que poseen en sus superficies un TCR distinto compuesto por una cadena γ y una cadena δ. Casi todos los otros TCR están compuestos por dos cadenas de glucoproteínas denominadas cadenas α y β de TCR. Estas células se desarrollan en el timo y **migran hacia varios tejidos epiteliales** (p. ej., la piel, la mucosa oral, los intestinos y la vagina). Una vez que colonizan un tejido epitelial, estas células no recirculan entre la sangre y los órganos linfáticos. Los linfocitos T gama/delta (γ/δ) se posicionan estratégicamente en las interfaces de los medios internos y externos y funcionan como la primera línea de defensa contra los organismos invasores. Se encuentran con el antígeno en la superficie de las células epiteliales, aún antes de su ingreso en el organismo.

Los linfocitos B se diferencian en los órganos equivalentes a la bursa y participan en la inmunidad humoral.

Los **linfocitos B (células B)** se denominan así porque fueron identificados inicialmente como una población separada en la bolsa (*bursa*) de Fabricio de las aves (pág. 485) o en órganos equivalentes a la bursa, como la médula ósea y el GALT, en los mamíferos. Estas células tienen vidas útiles variables y participan en la producción y en la secreción de los diferentes **anticuerpos** circulantes, también denominados **inmunoglobulinas (Ig)**, que son las proteínas inmunitarias asociadas con la **inmunidad humoral** (fig. 14-2 y tabla 14-2). Los linfocitos B constituyen entre el 20 % y el 30 % de los linfocitos circulantes. Además de secretar inmunoglobulinas circulantes, los linfocitos B expresan formas de inmunoglobulina limitadas por membrana denominadas **receptores de linfocitos B (BCR)** que sirven como sitio de fijación para antígenos específicos. Durante la diferenciación, el isotipo del BCR cambia de inmunoglobulina M (IgM) en los linfocitos B inmaduros a inmunoglobulina D (IgD) en las células maduras. Los linfo-

CUADRO 14-1 Consideraciones funcionales: origen del nombre linfocito T y linfocito B

A principios de la década de 1960, los investigadores que usaban embriones de pollo demostraron que la bolsa de Fabricio, una masa de tejido linfático asociado con la cloaca de las aves, era uno de los sitios anatómicos de diferenciación de los linfocitos. Cuando en los embriones de pollo se destruía este tejido (por extirpación quirúrgica o por administración de dosis altas de testosterona), los pollos adultos eran incapaces de producir anticuerpos, lo que conducía a un trastorno de la inmunidad humoral. En estos pollos también se detectaba una marcada reducción en la cantidad de linfocitos en las regiones bursadependientes específicas del bazo y de los ganglios linfáticos. Por lo tanto, estos linfocitos afectados se denominaron **linfocitos B** o **células B**. Los órganos equivalentes a la bursa en los mamíferos (incluidos los seres humanos) son el GALT y la médula ósea, donde los linfocitos B se diferencian en células inmunocompetentes. Por consiguiente, la "B" hace referencia a la **bolsa de Fabricio** de las aves o a lo**s órganos equivalentes a la bursa de los mamíferos**.

Los investigadores que estudiaban ratones neonatos, descubrieron que la extirpación del timo causaba insuficiencias profundas en las respuestas inmunitarias mediadas por células. El rechazo de la piel trasplantada de un donante heterólogo, es un ejemplo de la respuesta inmunitaria mediada por células. Los ratones timectomizados exhiben una marcada reducción en la cantidad de linfocitos en regiones especificas del bazo y de los ganglios linfáticos (regiones dependientes del timo). Las regiones de carencia son diferentes de las que se identificaron después de la extirpación de la bolsa de Fabricio en los pollos. Estos linfocitos afectados se denominaron, entonces, **linfocitos T** o **células T;** por lo tanto, la "T" hace alusión al **timo**.

citos B también expresan las **moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad II (MHC II)** en su superficie celular. Sus marcadores CD son CD9, CD19 y CD20.

Los linfocitos asesinos naturales (células NK) no son linfocitos T ni linfocitos B y están especializados en destruir ciertos tipos de células diana.

Los **linfocitos NK** son parte de la inmunidad inespecífica (innata). Los linfocitos NK, que se desarrollan a partir de las mismas células progenitoras linfoides (CLP) que los linfocitos B y los linfocitos T, reciben su nombre (células asesinas naturales) por la capacidad para destruir ciertos tipos de células diana. Constituyen entre el 5% y el 10% de los linfocitos circulantes. No maduran en el timo y, por lo tanto, no expresan TCR. Sin embargo, durante su desarrollo, se programan genéticamente para reconocer las células transformadas (p. ej., células infectadas con un virus o células tumorales). Los linfocitos NK destruyen células diana en forma semejante a la de los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos. Después del reconocimiento de una célula transformada, los linfocitos NK se activan y liberan **perforinas** y **granzimas** (fragmentinas), sustancias que crean conductos en la membrana plasmática celular e inducen la fragmentación del ADN. Estos fenómenos conducen a la **apoptosis** o **lisis** de la célula diana. La regulación de los linfocitos NK es mediada por la activación y la inhibición de **receptores de citotoxicidad natural (NCR)** en su superficie celular. Sus marcadores específicos incluyen CD16a, CD56 y CD94.

Desarrollo y diferenciación de los linfocitos

Los linfocitos sufren diferenciación independiente de antígeno en los órganos linfáticos primarios.

En los seres humanos y otros mamíferos, la **médula ósea** y el **GALT** (denominados en conjunto **órganos equivalentes a la bursa**), y el **timo** se han identificado como **órganos linfáticos primarios (centrales)**. Los linfocitos se diferencian en células inmunocompetentes en estos órganos. Al principio,

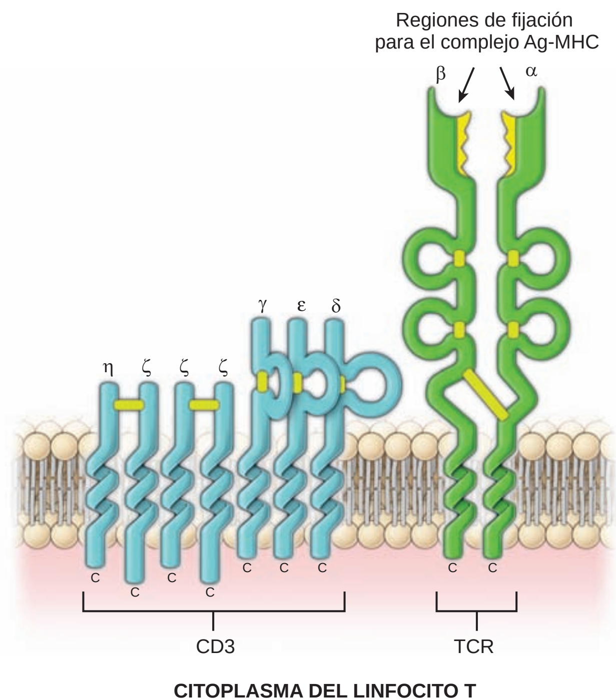


FIGURA 14-3 ▲ Diagrama esquemático de la estructura molecular del complejo CD3–TCR. La molécula CD3 consiste en cinco cadenas polipeptídicas diferentes con pesos moleculares que oscilan entre 16 kDa y 28 kDa. Esta molécula está en asociación estrecha con el receptor de células T *(TCR),* que tiene dos cadenas polipeptídicas (α y β). La célula T puede activarse después de la interacción del TCR con el antígeno (Ag), exhibido en la superficie de una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Esta interacción transmite las señales al interior de la célula a través de la molécula CD3. Esta señal estimula la célula T para que secrete interleucinas, las que a su vez, estimulan la proliferación y la diferenciación de estos linfocitos.

CUADRO 14-2 Correlación clínica: reacciones de hipersensibilidad

Cuando una persona es sensibilizada inmunitariamente por la exposición a un antígeno, una exposición ulterior podría conducir, no sólo a la respuesta secundaria, sino también a reacciones indeseables que lesionan los tejidos, llamadas **reacciones de hipersensibilidad**. Estas reacciones se observan en seres humanos sensibilizados después de picaduras de insectos o de inyecciones de penicilina. Existen varios tipos de reacciones de hipersensibilidad; no obstante, el tipo más común es la **reacción alérgica (tipo I, inmediata o hipersensibilidad anafiláctica)**. La reacción suele desarrollarse alrededor de 15 a 30 minutos después de la exposición al **antígeno (alérgeno)** y puede causar una gran variedad de síntomas que comprende la piel (urticaria y eczema), los ojos (conjuntivitis), las cavidades nasales (rinorrea, rinitis), los pulmones (asma) y el tubo digestivo (gastritis). Las reacciones alérgicas están mediadas por los **anticuerpos IgE** que son responsables de la desgranulación inducida por anticuerpos de los **mastocitos** o los gránulos **basófilos**. Estos gránulos contienen mediadores preformados (es decir, histamina, proteasas de serina, factor quimiotáctico eosinófilo) y mediadores recién sintetizados (es decir, leucotrienos, interleucinas), los que explican las características aflictivas de las reacciones de hipersensibilidad. Los **eosinófilos** son atraídos por el factor quimiotáctico eosinófilo al sito de desgranulación del mastocito, donde neutralizan los efectos de los mediadores liberados por los mastocitos y los basófilos. Por ello, los eosinófilos se ven con frecuencia en el tejido conjuntivo de los sitios en que ocurren reacciones alérgicas o de hipersensibilidad de otro tipo. Las reacciones alérgicas son aumentadas por el factor de activación de plaquetas (PAF), que causa la aglomeración de plaquetas y la liberación adicional de histamina, heparina y sustancias vasoactivas. El tratamiento de los síntomas se logra con fármacos antihistamínicos que bloquean los receptores de histamina.

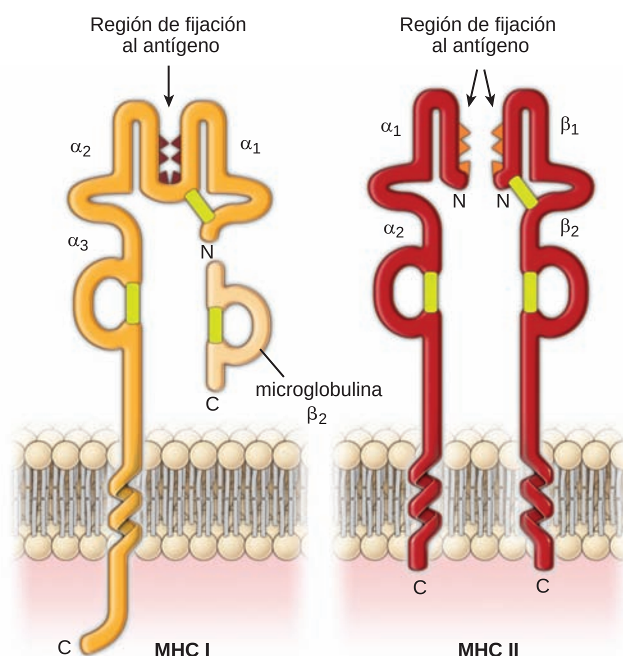


FIGURA 14-4 ▲ Diagrama esquemático de la estructura molecular de las moléculas MHC I y MHC II. La molécula MHC I es una glucoproteína que se expresa en la superficie de todas las células nucleadas del cuerpo y en las plaquetas. Estas moléculas presentan péptidos sintetizados en forma endógena para su reconocimiento por los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos. Por lo tanto, la molécula MHC I actúa como la diana para la eliminación de las células propias anómalas que producen proteínas anómalas (p. ej., células infectadas por un agente intracelular, como un virus, o células que han sido transformadas por el cáncer). La MHC I está compuesta por una cadena pesada α (45 kDa) y una cadena polipeptídica más pequeña de microglobulina β_2 (12 kDa) unida en forma no covalente. La microglobulina β_2 promueve la maduración de las células T y actúa como un factor quimiotáctico. La molécula MHC II también es una glucoproteína, pero se expresa en una población restringida de células conocidas como células *presentadoras de antígenos* (APC). Las moléculas MHC II presentan péptidos exógenos (extraños) a los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores. Están formadas por dos cadenas, una cadena α (33 kDa) y una cadena β (29 kDa), cada una de las cuales posee grupos de oligosacáridos. Cabe notar, que la región de fijación al antígeno en la molécula MHC I es más angosta que en la molécula MHC II. Por lo tanto, el tamaño de los péptidos exhibidos varía entre 8 a 10 aminoácidos en MHC I y entre 18 a 20 aminoácidos en MHC II.

los linfocitos son programados genéticamente para reconocer un antígeno individual entre un número casi infinito de antígenos posibles, un proceso denominado **diferenciación y proliferación independiente de antígeno**. Estas células inmunocompetentes ingresan, entonces, en la sangre o la linfa y son transportadas hacia todo el organismo, donde se dispersan en el tejido conjuntivo.

Los linfocitos sufren activación dependiente de antígeno en los órganos linfáticos secundarios.

Los linfocitos inmunocompetentes (junto con las **células plasmáticas** derivadas de los linfocitos B y con los macrófagos) se organizan alrededor de las células reticulares y sus fibras reticulares para formar los **tejidos y los órganos linfáticos efectores adultos** (es decir, nódulos linfáticos, ganglios linfáticos, amígdalas y bazo). Dentro de estos **órganos linfáticos secundarios (periféricos)**, los linfocitos T y B sufren una **activación dependiente de antígeno** para convertirse en **linfocitos efectores** y **linfocitos con memoria**.

Respuestas inmunitarias frente a antígenos

La inflamación es la respuesta inicial frente a un antígeno.

La reacción inicial del cuerpo frente a la invasión de un antígeno, ya sea una molécula extraña o un organismo patógeno, es la defensa no específica conocida como **respuesta inflama-**

toria. La respuesta inflamatoria puede secuestrar el antígeno, digerirlo físicamente con enzimas secretadas por los neutrófilos o fagocitarlo y degradarlo en el citoplasma de los macrófagos. La degradación de los antígenos llevada a cabo por los macrófagos puede conducir a la posterior presentación de una porción del antígeno a los linfocitos inmunocompetentes para obtener una respuesta inmunitaria específica.

Las respuestas inmunitarias específicas pueden ser primarias o secundarias.

Cuando las células inmunocompetentes se encuentran con un antígeno extraño (p. ej., antígeno asociado con microorganismos patógenos, trasplante de tejido o toxinas), se genera una **respuesta inmunitaria específica** contra ese antígeno.

Una **respuesta inmunitaria primaria** se refiere al primer encuentro del organismo con un antígeno. Esta respuesta se caracteriza por un período de latencia de varios días, antes de que puedan detectarse en la sangre los anticuerpos (principalmente IgM) o los linfocitos específicos dirigidos contra el antígeno invasor. La primera respuesta a un antígeno es iniciada por un solo linfocito B o unos pocos de ellos, que han sido programados genéticamente para responder ante ese antígeno específico. Después de esta respuesta inmunitaria inicial, unos pocos **linfocitos B** específicos para el antígeno permanecen en la circulación como **células de memoria**.

La **respuesta inmunitaria secundaria** suele ser más rápida y más intensa (caracterizada por una concentración mayor de anticuerpos secretados, por lo general de la clase IgG) que la respuesta primaria, porque ya hay linfocitos B de memoria que están programados para responder ante ese antígeno específico. La respuesta secundaria es la base de la mayoría de las **inmunizaciones** contra enfermedades bacterianas y víricas comunes. Algunos antígenos, como la penicilina y los venenos de insectos, pueden desencadenar respuestas inmunitarias secundarias intensas que producen **reacciones de hipersensibilidad**, como las de tipo I, también conocidas como **hipersensibilidad anafiláctica** (v. cuadro 14-2). Sin embargo, los anticuerpos por sí mismos no destruyen los antígenos invasores, sino que simplemente los marcan para su destrucción por las células del sistema inmunitario.

Los dos tipos de respuestas inmunitarias específicas son la respuesta humoral y la respuesta mediada por células.

En general, un encuentro con un antígeno dado desencadena una respuesta que puede ser humoral (producción de anticuerpos) o mediada por células. No obstante, es normal que participen tanto el sistema inmunitario celular como el humoral, si bien suele predominar uno de los dos, según el estímulo.

- La **inmunidad humoral (mediada por anticuerpos)** actúa en forma directa sobre el agente invasor. Estos **anticuerpos** son producidos por los **linfocitos B** y por las **células plasmáticas** derivadas de los linfocitos B. En algunas enfermedades (p. ej., el tétanos), una persona no inmune puede convertirse en inmune al recibir una inyección de anticuerpo purificado de la sangre de una persona o un animal inmune. La eficacia de esta transferencia pasiva prueba que el responsable de la protección es el anticuerpo.
- La **inmunidad celular** es mediada por **linfocitos T** específicos que atacan y destruyen las células propias o extrañas infectadas por virus. La inmunidad mediada por células es importante en la defensa contra infecciones por virus, hongos y micobacterias, así como también contra las células tumorales. La inmunidad mediada por células también es responsable del rechazo de los trasplantes.

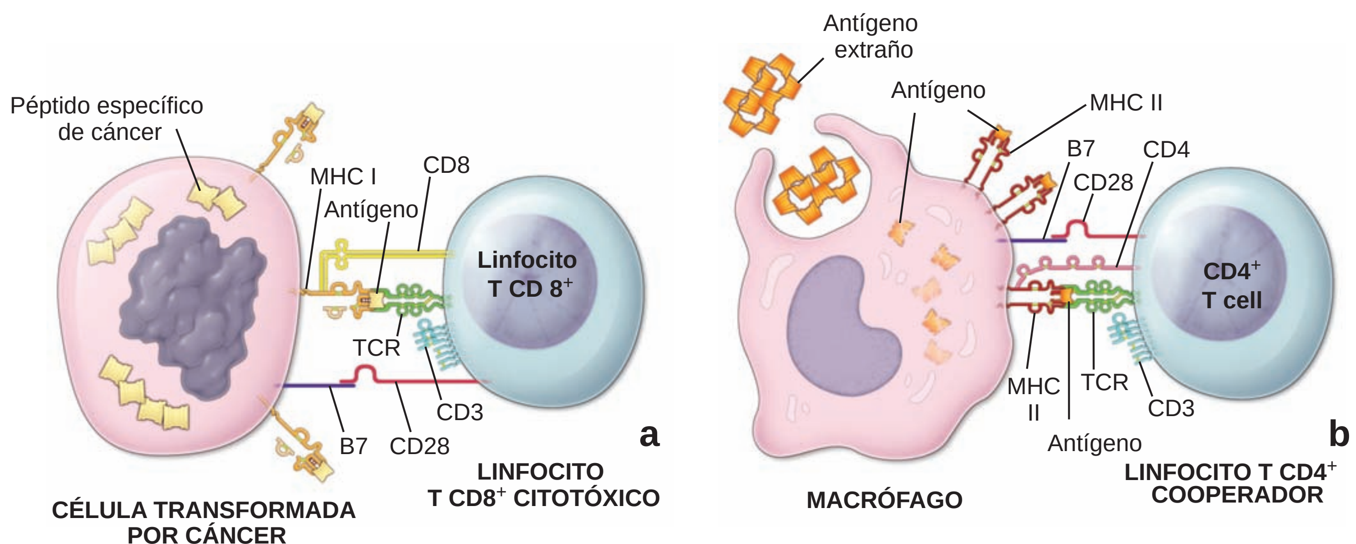


FIGURA 14-5 ▲ Diagrama esquemático de las interacciones moleculares que ocurren durante la presentación de antígenos. Para activarse, los linfocitos T, tanto citotóxicos como cooperadores, necesitan identificar antígenos presentados como "no propio" y reconocer la clase apropiada de moléculas MHC. Nótese que cada interacción entre un complejo antígeno- MHC y su receptor de célula T (TCR) específico, necesita una señal coestimuladora proveniente de la interacción de CD28 con las moléculas B7. Sin una señal coestimuladora, el linfocito T no puede activarse por completo. **a.** En todas las células nucleadas del cuerpo, un antígeno de virus o las proteínas de cáncer (específicas de tumor) se exhiben en el contexto de las moléculas MHC I para interactuar con los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos. **b.** En las células presentadoras de antígeno (p. ej., macrófagos), los antígenos extraños se exhiben en el contexto de las moléculas MHC II para interactuar con un linfocito T $CD4^+$ cooperador.

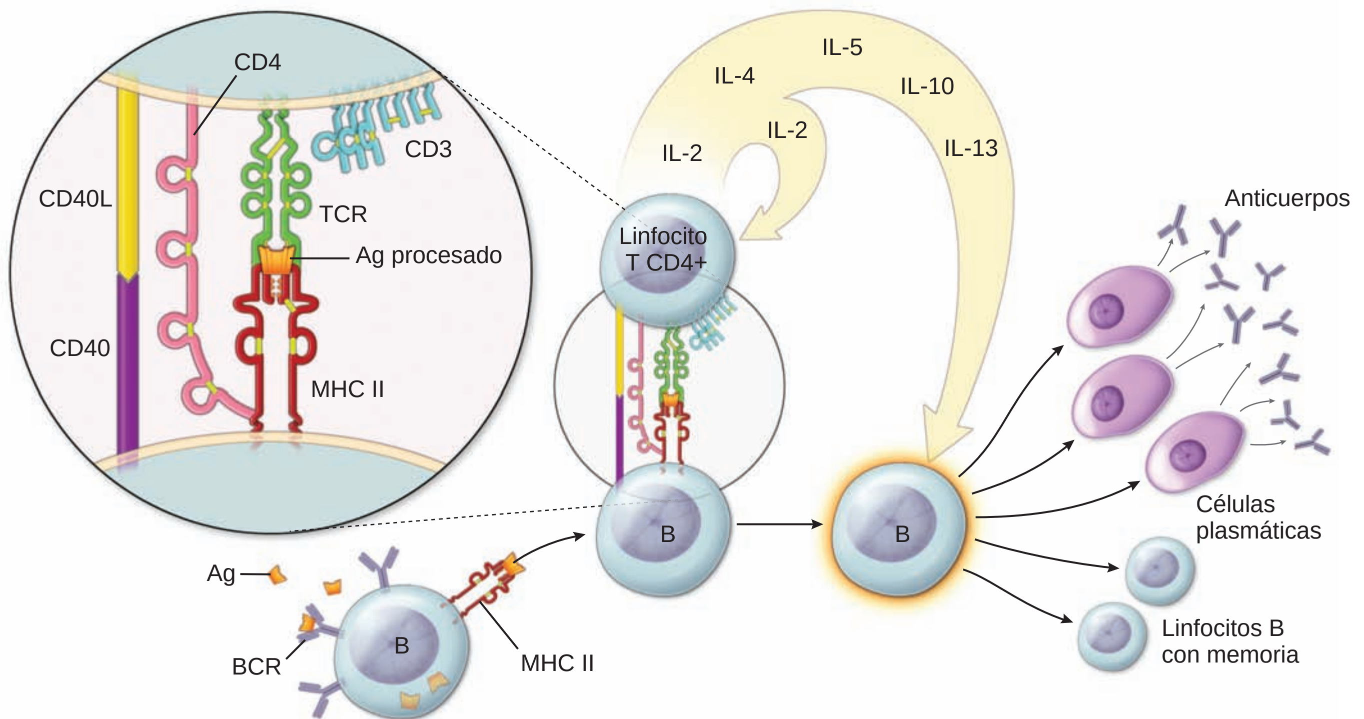


FIGURA 14-6 ▲ Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos B que conduce a la formación de células plasmáticas y de linfocitos B de memoria. Los linfocitos B se activan por la unión del antígeno (Ag) a los receptores de los linfocitos B (*BCR*; anticuerpos unidos membrana) expresados en su superficie. Como célula presentadora de antígenos, un linfocito B internaliza el complejo BCR- antígeno, digiere parcialmente el antígeno y después exhibe partes de éste en la superficie de sus propias moléculas MHC II. El receptor de la célula T (TCR) en un linfocito T CD4^{+} cooperador (linfocito TH2) reconoce tanto el antígeno como la molécula MHC II y así se activa el linfocito. El linfocito T CD4^{+} cooperador activado libera interleucinas IL-2, IL4, IL-5, IL10 e IL13, que promueven la mitosis y la diferenciación de los linfocitos B en células plasmáticas y linfocitos B de memoria. Cabe notar la presencia de un complejo de moléculas coestimuladoras entre los linfocitos B y T. *Ab*, anticuerpo.

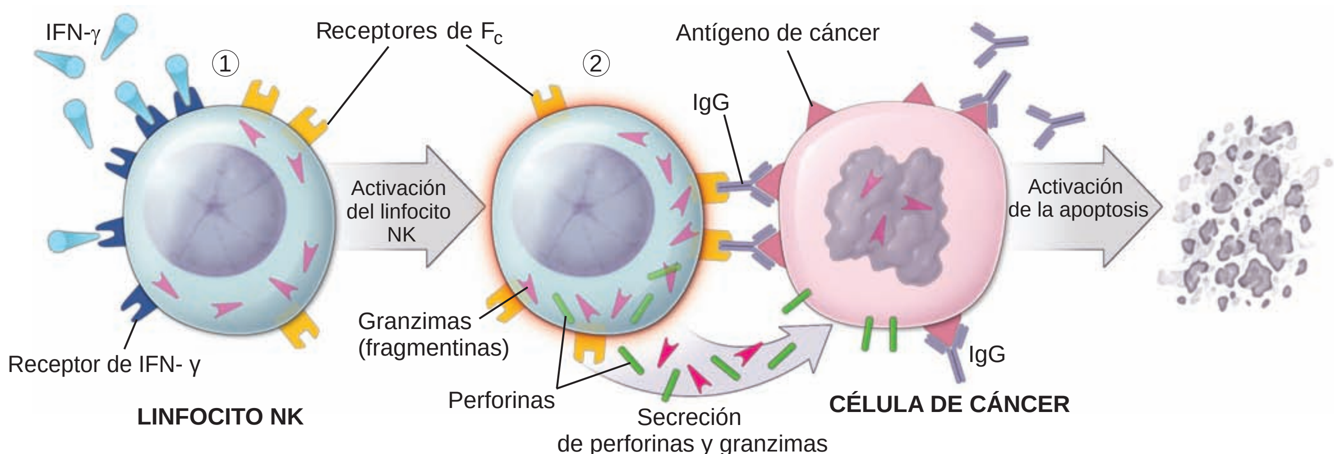


FIGURA 14-7 ▲ Diagrama esquemático de la activación de los linfocitos NK que conduce a la destrucción de una célula tumoral transformada (célula de cáncer) por citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpo (ADCC). La reacción de ADCC comprende **(1)** la activación de los linfocitos NK por la unión del interferón γ (*IFN*-γ), un poderoso activador de células NK, al receptor en su superficie celular (receptor de IFN-γ) y **(2)** la unión de una célula cubierta de anticuerpo o de anticuerpo y complemento a una célula NK portadora de receptores para Fc. Estas reacciones inducen la apoptosis o a la lisis de la célula blanco, en general, a través de la acción de anticuerpos específicos de tumores o la acción de perforinas y granzimas (fragmentinas) secretadas por los linfocitos NK activados.

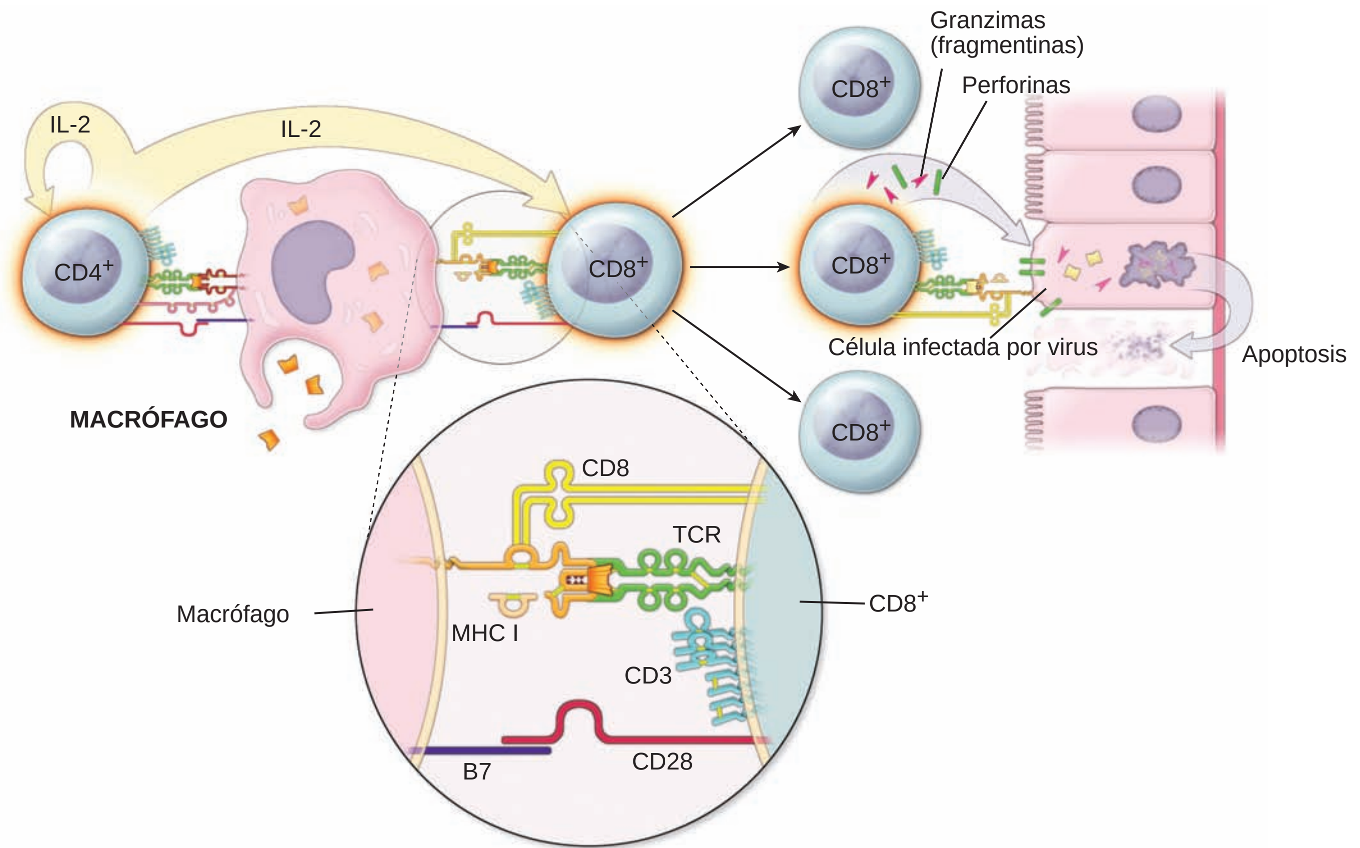


FIGURA 14-8 ▲ Diagrama esquemático de la activación de un linfocito T que conduce a la eliminación de una célula infectada por virus. El complejo TCR–CD3 en un linfocito T CD4$^+$ cooperador reconoce el antígeno extraño exhibido en una molécula MHC II en la superficie de un macrófago. Este reconocimiento desencadena una rápida respuesta de los linfocitos B y la liberación de interleucina 2 ***(IL-2).*** El mismo macrófago también expresa moléculas MHC I (como todas las otras células del organismo) que interactúan con el TCR adecuado en la superficie de un linfocito T CD8$^+$ citotóxico. El linfocito T CD8$^+$ citotóxico también posee receptores de IL-2. Las IL-2 unidas a estos receptores estimulan la célula para que se divida y se diferencie. El linfocito T CD8$^+$ citotóxico recién formado migra al sitio de la infección vírica. Allí, el TCR reconoce los antígenos exhibidos del virus en las superficies de las moléculas MCH I de las células infectadas. Después del reconocimiento exitoso de estas proteínas "no propias", el linfocito T CD8$^+$ citotóxico secreta perforinas y granzimas que destruyen las células infectadas. Es de destacar que la interacción de los linfocitos T CD8$^+$citotóxicos con una célula infectada no necesita señales coestimuladoras.

Los linfocitos T cooperadores y los linfocitos T citotóxicos (CTL) reconocen y se fijan a los antígenos que están unidos a moléculas MHC.

Para entender cómo se inician las **respuestas inmunitarias específicas** (respuesta humoral y respuesta mediada por células), se debe comprender el papel central desempeñado por los linfocitos T cooperadores y citotóxicos. Los linfocitos T cooperadores y citotóxicos actúan como "patrullas" del sistema inmunitario. Ambos tipos de linfocitos tienen un **receptor de célula T (TCR)**, una proteína transmembranal cuya porción expuesta se encuentra en la membrana de la célula T en estrecha proximidad con el marcador CD3 (fig. 14-3). El TCR reconoce al antígeno sólo cuando está unido a "moléculas de identificación", las **moléculas MHC**. Además, los linfocitos T cooperadores solo pueden reconocer un antígeno cuando es "presentado" a ellos por células denominadas **células presentadoras de antígeno (APC)**. Los linfocitos T citotóxicos sólo pueden reaccionar ante un antígeno "extraño" expuesto en otras células del organismo, como las transformadas por cáncer o infectadas por un virus.

Las dos clases de moléculas MHC exponen péptidos en la superficie de las células.

Las **moléculas MHC** exponen fragmentos cortos de proteínas extrañas digeridas en la superficie de las células. Estas proteínas se fijan a las moléculas MHC dentro de las células y después son transportadas hacia la superficie celular. Las moléculas MHC I y MHC II son productos de un "supergen" localizado en el cromosoma 6 en los seres humanos, conocido como **complejo génico mayor de histocompatibilidad**. La expresión de este complejo génico produce moléculas que son específicas no sólo de la célula individual que lo produce sino también del tipo de tejido y del grado de diferenciación celular.

El **MHC I** se expresa en la superficie de todas las células nucleadas y de las plaquetas. Las moléculas MHC I actúan como una diana para permitir la eliminación de las células propias anómalas (p. ej., células infectadas por virus o transformadas por cáncer). *Las moléculas MHC I realizan esta función al exponer en su superficie fragmentos cortos de todos los péptidos que son sintetizados activamente por la célula.* Por lo tanto, todos los péptidos endógenos "propios" se exhiben en la superficie de cada célula en el organismo, pero los péptidos de virus

o específicos de cáncer sólo se exhiben en la superficie de las células infectadas o transformadas (fig. 14-4). *Las moléculas MHC I presentan fragmentos de péptidos (de 8 a 10 aminoácidos de longitud) a los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos.*

El **MHC II** tiene una distribución limitada (v. fig. 14-4). Se expresa en la superficie de todas las APC y es decisiva en las interacciones inmunitarias. Las moléculas MHC II presentan péptidos extraños que han sufrido endocitosis y que han sido parcialmente digeridos (de 18 a 20 aminoácidos de longitud) a los linfocitos T CD4+ cooperadores.

Activación de los linfocitos T y B

La activación de los linfocitos T requiere la presencia de señales coestimuladoras.

Tanto los linfocitos T cooperadores como los linfocitos T citotóxicos necesitan dos señales estimuladoras para activarse completamente y para diferenciarse y proliferar a continuación. La interacción del **TCR** y las **moléculas CD4 o CD8** con el complejo **antígeno-MHC** se conoce como la **primera señal**. La segunda señal, que se denomina **señal coestimuladora**, se

TABLA 14-3 Características de las interleucinas

Nombre	Símbolo	Fuente	Funciones principales
Interleucina 1	IL-1	Neutrófilos, monocitos, macrófagos, células endoteliales	Estimula diversas células en la respuesta inflamatoria Induce hipertermia Facilita la proliferación de linfocitos T $CD4^+$ y la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B
Interleucina 2	IL-2	Linfocitos T $CD4^+$	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T $CD4^+$ y, en menor medida, de los linfocitos T $CD8^+$, los linfocitos B y los linfocitos NK.
Interleucina 3	IL-3	Linfocitos T $CD4^+$	Induce la proliferación de las células madre hematopoyéticas
Interleucina 4	IL-4	Linfocitos T $CD4^+$, mastocitos	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos B y los linfocitos T $CD4^+$. Activa macrófagos Promueve la síntesis de IgE y de IgG
Interleucina 5	IL-5	Linfocitos T $CD4^+$	Induce la proliferación y la diferenciación de los eosinófilos Estimula los linfocitos B para que secreten IgA
Interleucina 6	IL-6	Células endoteliales, neutrófilos, macrófagos, linfocitos T	Estimula la diferenciación de las células hematopoyéticas Induce la proliferación de los linfocitos T activados
Interleucina 7	IL-7	Células adventicias de la médula espinal	Induce la proliferación y la diferenciación de los progenitores de los linfocitos B y T
Interleucina 8	IL-8	Macrófagos, células endoteliales	Actúa como factor quimiotáctico sobre los linfocitos T y los neutrófilos
Interleucina 9	IL-9	Linfocitos T $CD4^+$	Facilita la proliferación de los linfocitos T $CD4^+$ (pero no de los linfocitos T $CD8^+$) Estimula la proliferación de las células hematopoyéticas Activa los mastocitos
Interleucina 10	IL-10	Macrófagos, linfocitos T	Actúa sobre los linfocitos T como un factor inhibidor de la síntesis de citocinas Inhibe las funciones de los macrófagos
Interleucina 11	IL-11	Macrófagos	Facilita la proliferación de células hematopoyéticas, sobre todo megacariocitos.
Interleucina 12	IL-12	Linfocitos T	Estimula la proliferación de los linfocitos NK, los linfocitos T $CD4^+$ y los linfocitos T $CD8^+$
Interleucina 13	IL-13	Linfocitos T	Modula las respuestas de los linfocitos B y promueve la síntesis de IgE
Interleucina 14	IL-14	Linfocitos T, células dendríticas foliculares	Induce la producción de los linfocitos B con memoria
Interleucina 15	IL-15	Linfocitos T, monocitos	Induce la proliferación y la diferenciación de los linfocitos T $CD8^+$
Interleucina 16	IL-16	Linfocitos T	Activa la migración de linfocitos T $CD8^+$, los monocitos y los eosinófilos
Interleucina 17	IL-17	Linfocitos T $CD4^+$con memoria	Estimula las células endoteliales y los fibroblastos para que secreten citocinas

Ig, inmunoglobulina; *NK,* asesino natural *(natural killer).*

consigue por la interacción de moléculas de la membrana de los linfocitos T con moléculas superficiales de las APC.

Las interacciones más importantes se producen entre la molécula **CD28** expresada en la membrana de la célula T y la molécula **B7 (CD86)** expresada en la membrana de la APC. Otro par de señales coestimuladoras se genera por la interacción de **CD40** (en las células APC) con **CD40L (CD154)** en los linfocitos T.

Cuando un **linfocito T ($CD4^+$) cooperador** reconoce un antígeno unido a una molécula MHC, el TCR se une al complejo antígeno-MHC II. La unión del TCR al complejo antígeno-MHC II en presencia de una señal coestimuladora (derivada de la interacción CD28-B7) activa el linfocito T cooperador para que libere químicos inmunitarios o **citocinas**. Las citocinas son sustancias inmunitarias (proteínas) que actúan como moduladores biológicos de las respuestas inmunitarias. Las citocinas específicas secretadas por los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores se denominan **interleucinas (IL)**. Las interleucinas estimulan a otros linfocitos T, linfocitos B y linfocitos NK para que se diferencien y proliferen.

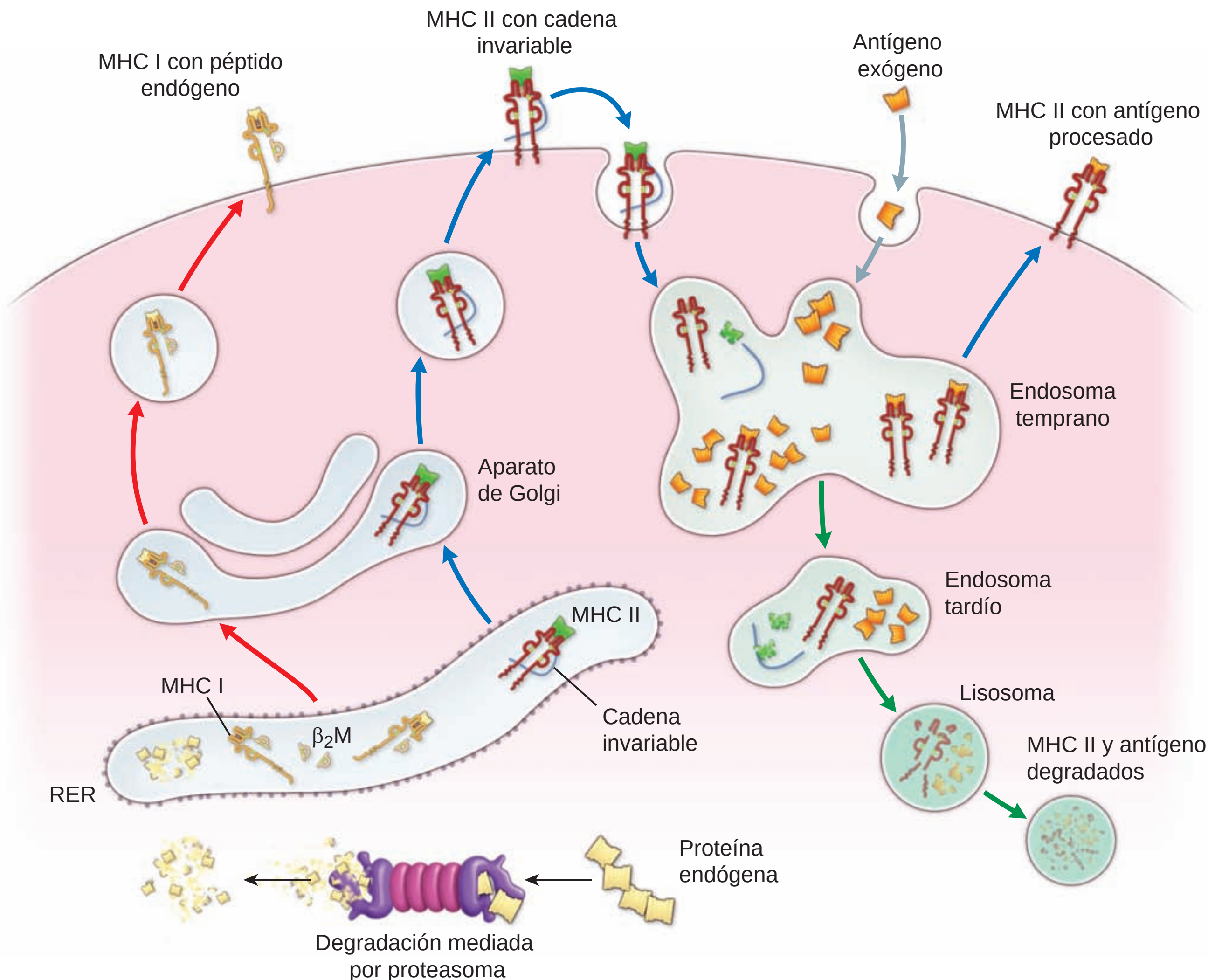


FIGURA 14-9 ▲ Diagrama esquemático de los mecanismos de procesamiento en la síntesis de MHC I y MHC II y la presentación de antígenos. Durante el procesamiento y la presentación de antígeno *(Ag)* citoplasmático para las moléculas MHC I *(mecanismo señalado por flechas rojas),* los antígenos proteicos en el citoplasma sufren una degradación mediada por proteasoma en fragmentos de 8 a 10 aminoácidos, que después se introducen retículo endoplásmico rugoso *(RER)*. En el RER, las cadenas α recién sintetizadas de moléculas MHC I interactúan tanto con el antígeno procesado *(amarillo)* como con la microglobulina β_2 (β_2-M) y forman un complejo estable. Este complejo abandona el RER siguiendo la vía secretora normal a través del aparato de Golgi. El complejo antígeno-MHC I se exhibe en la superficie celular, donde queda disponible para su reconocimiento por los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos. Las moléculas MHC II se arman en el RER y después se unen a una cadena invariable que bloquea el sitio de fijación para el antígeno. En este punto, la molécula MHC II y la cadena invariable se secretan hacia la superficie celular *(mecanismo señalado por las flechas azules)*. Después de una breve permanencia en la superficie celular, la molécula MHC II y la cadena invariable sufren endocitosis y dentro de un endosoma temprano, la cadena invariable se degrada. El antígeno extraño (exógeno) *(naranja)* sufre endocitosis y es digerido parcialmente por degradación proteolítica en los endosomas *(mecanismo señalado por las flechas grises)*. La molécula MHC II ahora puede fijar el antígeno extraño procesado y regresa con él a la superficie celular. En la superficie celular, el complejo antígeno-MHC II es reconocido por los linfocitos $CD4^+$ cooperadores, lo cual inicia la respuesta inmunitaria. Si la molécula MHC II no consigue capturar el antígeno, éste será degradado en el compartimento lisosómico *(mecanismo señalado por las flechas verdes)*.

Cuando un **linfocito T CD8⁺ citotóxico (CTL)** reconoce un complejo antígeno-MHC I, el TCR se une a él. Si se presenta una señal coestimuladora (derivada de la interacción de CD40 y CD40L), el CTL se activa. Una vez activado, el CTL también libera citocinas que estimulan la proliferación celular y la destrucción de las células propias anómalas. Algunos CTL pueden no necesitar señales coestimuladoras después del reconocimiento del antígeno para destruir las células diana con antígenos extraños expuestos.

Los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos están restringidos al MHC I y los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores están restringidos al MHC II.

Las moléculas MHC son reconocidas por los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores o por los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos, según la clase de molécula MHC que participe. *Esta presentación restringida de antígenos extraños por moléculas MHC a los linfocitos T citotóxicos o a los linfocitos T cooperadores es un componente clave de la vigilancia inmunitaria.*

La molécula MHC I con el antígeno peptídico expuesto en su superficie interactúa sólo con el TCR y la molécula CD8 expresada en los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos. En consecuencia, estas células se describen como **restringidas al MHC I**. Esta interacción permite a los linfocitos T citotóxicos reconocer células diana infectadas o transformadas (fig. 14-5a).

En cambio, la molécula MHC II con el antígeno peptídico expuesto en su superficie, interactúa sólo con el TCR y la molécula CD4 expresada en los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores (fig. 14-5b); se dice que estas células están **restringidas al MHC II**. Las moléculas MHC II se encuentran en las APC, como los macrófagos, cuya función principal es presentar antígenos a los linfocitos T.

Para que los linfocitos B se activen y se diferencien en células plasmáticas, tienen que interaccionar con los linfocitos T cooperadores.

Cada **linfocito B** reacciona sólo con un antígeno individual o con un tipo de sitio antigénico que ha sido programado genéticamente para su reconocimiento. La activación de los linfocitos B necesitan **dos señales**. Una deriva de la interacción entre los BCR y el antígeno. Las moléculas del antígeno fijadas se incorporan en los linfocitos B por endocitosis mediada por receptor y, luego, los fragmentos del antígeno se exponen en la superficie celular con la ayuda de las moléculas MHC II. Los linfocitos T cooperadores con TCR complementarios se fijan a los linfocitos B y proporcionan la señal coestimuladora secundaria. La unión suele comprender la reacción entre las moléculas CD40 en la superficie de un linfocito B con sus ligandos (CD40L o CD154) que residen en la superficie del linfocito T cooperador.

Estas interacciones completan el proceso de activación de un linfocito B e inducen en un linfocito T participante la secreción de citocinas especificas que estimulan la mitosis y la diferenciación de un linfocito B. Los detalles de la activación del linfocito B se ilustran en la figura 14-6. Los linfocitos B

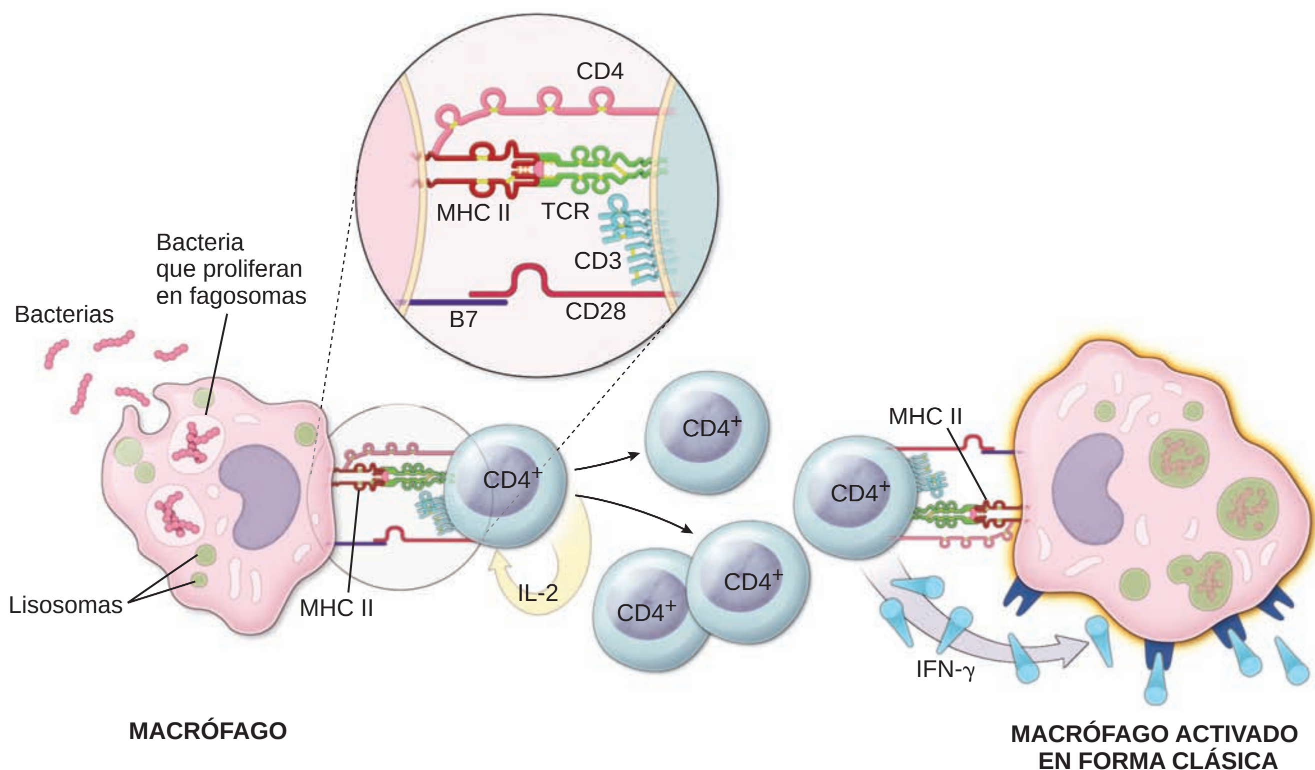


FIGURA 14-10 ▲ Proceso de activación clásica del macrófago por un linfocito T $CD4^+$ cooperador. Los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores reconocen el antígeno bacteriano expresado en el contexto de las moléculas MHC II, en la superficie de un macrófago que ha fagocitado las bacterias. El reconocimiento de las moléculas MHC II activa la célula T, la cual a su vez, secreta IL-2. La IL-2 actúa como una hormona autocrina al estimular la mitosis y la diferenciación. Los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores recién formados, también interactúan con las moléculas MHC II y liberan interferón γ (*IFN-γ*). Esta citocina estimula el macrófago para que se transforme en un macrófago activado en forma clásica (M1) y destruya las bacterias dentro de sus fagosomas. Las moléculas CD4 en la superficie del linfocito T también potencian las reacciones antibacterianas.

CUADRO 14-3 Correlación clínica: virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)

El **virus de inmunodeficiencia humana (VIH)** es un retrovirus de ARN; contiene una enzima denominada transcriptasa reversa. Este virus que causa el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)**. Tiene un período de incubación que puede durar hasta 11 años antes de que aparezcan los síntomas clínicos del SIDA. La gran mayoría de las personas infectadas con VIH finalmente desarrollan el SIDA. El VIH se introduce en los linfocitos T cooperadores al unirse a las moléculas CD4. Entonces, el virus inyecta su propia información genética en el citoplasma celular (fig. C14-3.1). Esta información genética inyectada consiste en ARN monocatenario. El ARN del virus se incorpora en el genoma del linfocito T hospedador infectado por la transcripción reversa del ARN en el ADN. Después, el linfocito T hace copias del virus que abandonan la célula por exocitosis. Estas partículas de VIH luego infectan otros linfocitos T cooperadores. El sistema inmunitario responde a esta situación con la producción de linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos y anticuerpos dirigidos contra las partículas de virus. Los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos destruyen los linfocitos T $CD4^+$, con lo que reducen el número de linfocitos T cooperadores (el recuento de linfocitos T cooperadores, en realidad, se utiliza como un indicador clínico de la progresión de la infección por VIH). A medida que la población de linfocitos T $CD4^+$ cooperadores se agota, las personas infectadas finalmente se tornan incapaces de generar una respuesta inmunitaria contra las infecciones bacterianas o víricas. Suelen morir a causa de infecciones secundarias producidas por microorganismos oportunistas o de cáncer.

El tratamiento anti-VIH es la principal estrategia contra las infecciones por VIH y el SIDA. La azidotimidina (AZT), un inhibidor de la transcriptasa reversa, fue el primer fármaco prometedor que se utilizó para tratar la infección por VIH. Actualmente, lo más efectivo es un **tratamiento farmacológico múltiple conocido como tratamiento antirretroviral muy activo (HAART = *highly active antirretroviral therapy*)**, que utiliza una combinación de varios fármacos quimioterapéuticos. Éstos comprenden inhibidores nucleosídicos y no nucleosídicos de la transcriptasa reversa e inhibidores de proteasas del VIH. El HAART ofrece varias ventajas sobre el monotratamiento, como acción sinérgica de la dosis y reducción de los efectos colaterales, así como la disminución de la resistencia a los fármacos. En la actualidad, se están desarrollando varios nuevos grupos de fármacos, que incluyen inhibidores de fusión e integrasa. Los inhibidores de fusión impiden la fusión de la cápside del virus con el linfocito $CD4^+$ mediante la unión a la glucoproteína gp41 (v. fig. C14-3.1) y los inhibidores de integrasa bloquean la integración del ADN del virus en el genoma de la célula hospedadora.

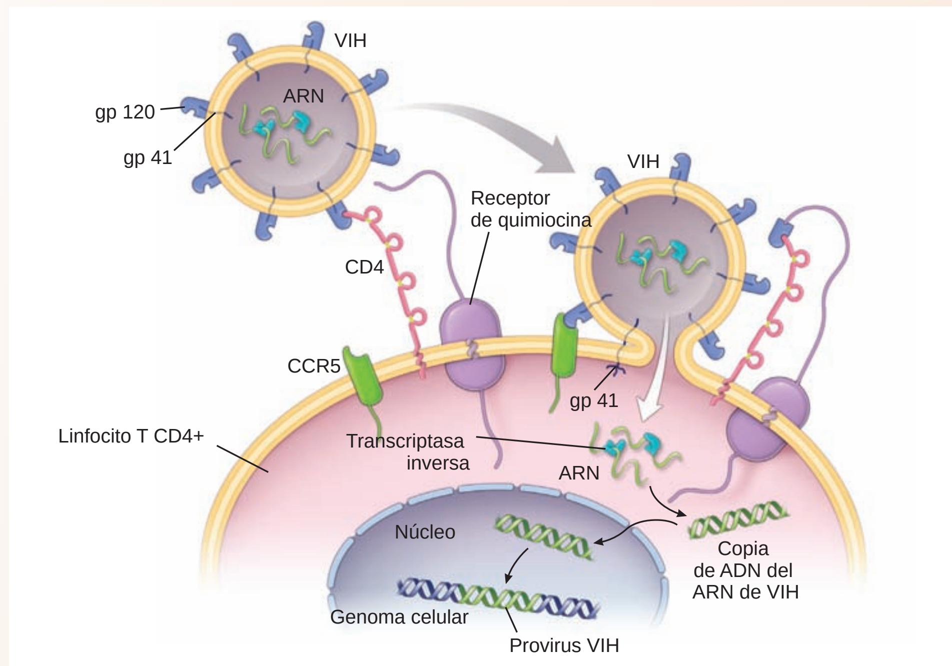


FIGURA C14-3.1 ▲ Diagrama esquemático de la interacción entre el VIH y el linfocito T CD4+ cooperador. El virus de inmunodeficiencia humana *(VIH)* es el virus de ARN que posee la enzima transcriptasa reversa. La envoltura del *VIH* contiene una gran concentración de glucoproteínas, denominadas *gp120*, que se unen a las moléculas CD4 en los linfocitos T cooperadores. Esto produce la formación del complejo CD4-gp120, que extrae la proteína de su envoltura para permitir que otra glucoproteína, la gp41, quede expuesta en la superficie del virus. La gp41 expuesta interactúa con el linfocito T cooperador al fijar el virus a la membrana celular. Además, la gp120 interactúa con el receptor de la quimiocina tipo 5 (CCR5), que es un correceptor importante de esta unión. Otros receptores de la quimiocina también pueden interactuar con proteínas gp120. Entonces, la envoltura del virus se fusiona con la membrana del linfocito T para permitir, así, que el virus inyecte su información genética (ARN vírico con transcriptasa reversa) en el citoplasma del linfocito T. La transcriptasa reversa produce una copia de ADN de cadena doble de una cadena simple de ARN del virus. El ADN vírico recién sintetizado se transporta, entonces, hacia el núcleo del linfocito T. Con la colaboración de otra enzima integrasa vírica, este ADN que contiene información del virus, se incorpora en el genoma de la célula hospedadora y en este punto recibe el nombre de "provirus". Al mismo tiempo, el mecanismo de producción de proteínas traduce el ARN del virus en el citoplasma del linfocito T para sintetizar nuevas proteínas víricas.

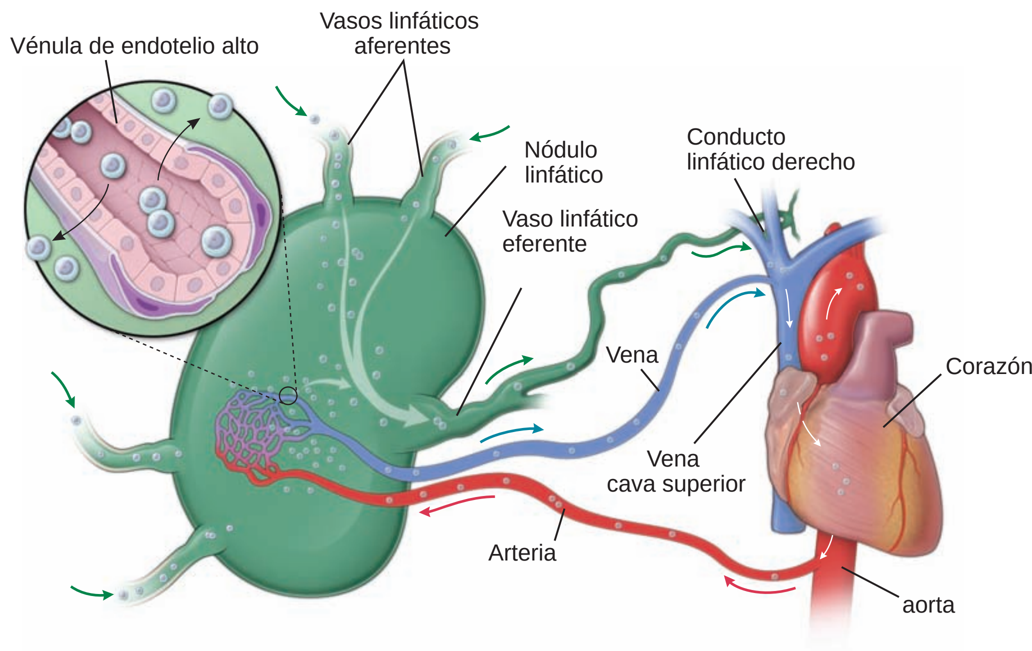


FIGURA 14-11 ▲ **Diagrama que ilustra la circulación de los linfocitos en el organismo.** Los linfocitos ingresan en los ganglios linfáticos mediante dos vías: los vasos linfáticos aferentes y a través de la pared de las vénulas del endotelio alto (HEV) en la corteza profunda. El *recuadro* muestra características del HEV, las que incluyen el endotelio cúbico, la membrana basal continua y los pericitos ocasionales *(púrpura)*. Algunos linfocitos se desplazan hacia las regiones T y B del ganglio, mientras que otros atraviesan el parénquima ganglionar y lo abandonan a través de un vaso linfático eferente. Por último, los linfocitos ingresan en un vaso linfático de gran calibre, en este caso el conducto linfático derecho, que desemboca en la unión de la vena yugular interna derecha y la vena subclavia derecha. Los linfocitos continúan su desplazamiento hacia el lado arterial de la circulación y, a través de las arterias, hacia los tejidos linfáticos del organismo o hacia los tejidos donde participan en reacciones inmunitarias. Desde los tejidos linfáticos, los linfocitos retornan a los ganglios linfáticos y se introducen en ellos a través de las HEV.

activados se diferencian en **células plasmáticas** y en linfocitos B de memoria.

- Las **células plasmáticas** sintetizan y secretan un anticuerpo específico. Durante este proceso, los linfocitos B activados sufren un cambio: en vez de sintetizar sus BCR como proteínas integrales de la membrana pasan a producir una versión soluble, que recibe el nombre de *anticuerpos*.
- Los **linfocitos B de memoria** responden con más rapidez ante el próximo encuentro con el mismo antígeno.

El anticuerpo específico producido por una **célula plasmática** se une al antígeno estimulador para formar un **complejo antígeno-anticuerpo**. Estos complejos se eliminan de diferentes maneras, entre ellas la destrucción por linfocitos NK y la fagocitosis por macrófagos y eosinófilos.

En la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), las moléculas IgG dirigen a los linfocitos NK hacia sus dianas.

Las membranas de muchas células, incluyendo los linfocitos NK, los macrófagos, los neutrófilos y los eosinófilos, poseen **receptores de Fc de inmunoglobulinas** y pueden destruir ciertas células diana. Los linfocitos NK reconocen la región Fc de los anticuerpos y atacan y destruyen en forma preferencial las células diana, en general las que están cubiertas con anticuerpos de IgG (fig. 14-7). El reconocimiento y la posterior destrucción de las células diana cubiertas con anticuerpo se denomina **citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC)**. Los anticuerpos en la ADCC que cubren las células diana suelen incluir anticuerpos específicos



FIGURA 14-12 ▲ **Microfotografía de tejido linfático difuso.** Esta fotomicrografía muestra el tejido linfático difuso en la lámina propia *(LP)* del intestino grueso. También se ve la porción inferior de dos glándulas intestinales *(GI)*. El tejido linfático difuso, muy celular, incluye fibroblastos, células plasmáticas y eosinófilos. Sin embargo, el componente celular más abundante, cuya presencia caracteriza el tejido linfático difuso, es el linfocito, que puede identificarse por su núcleo pequeño, redondeado e hipercromático. 320 X.

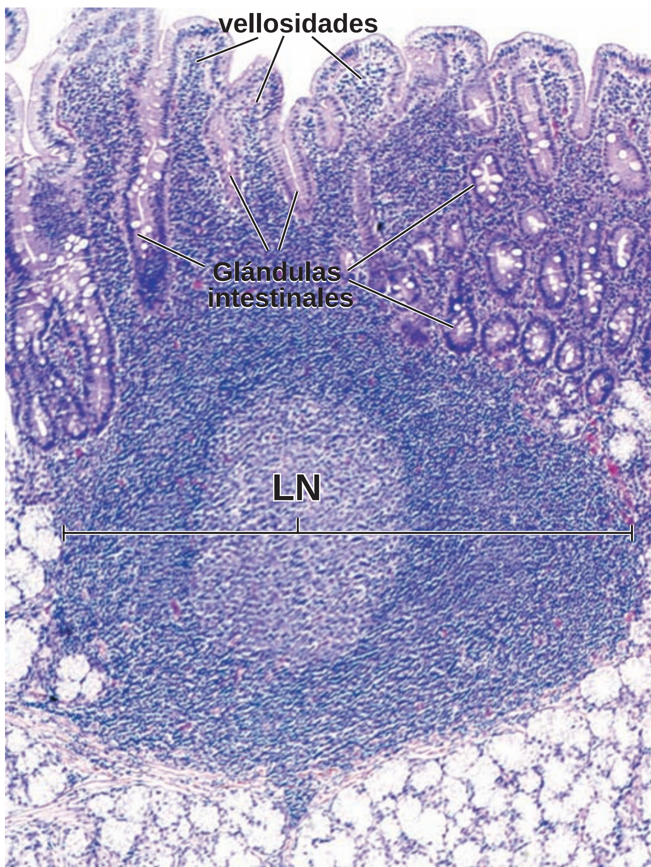


FIGURA 14-13 ▲ Microfotografía de un nódulo linfático. Esta fotomicrografía muestra un corte de la pared del intestino delgado (duodeno). En la parte *superior* de esta fotomicrografía pueden verse vellosidades cortas y glándulas intestinales. Casi todo el resto de la foto está ocupado por un nódulo linfático *(LN)*. La región central más clara del nódulo es el centro germinativo. Los linfocitos en el centro germinativo son más grandes que los de la región más densa del nódulo. Las células tienen más cantidad de citoplasma, por lo que sus núcleos están más dispersos y el aspecto general es el de una masa celular menos compacta. 120X.

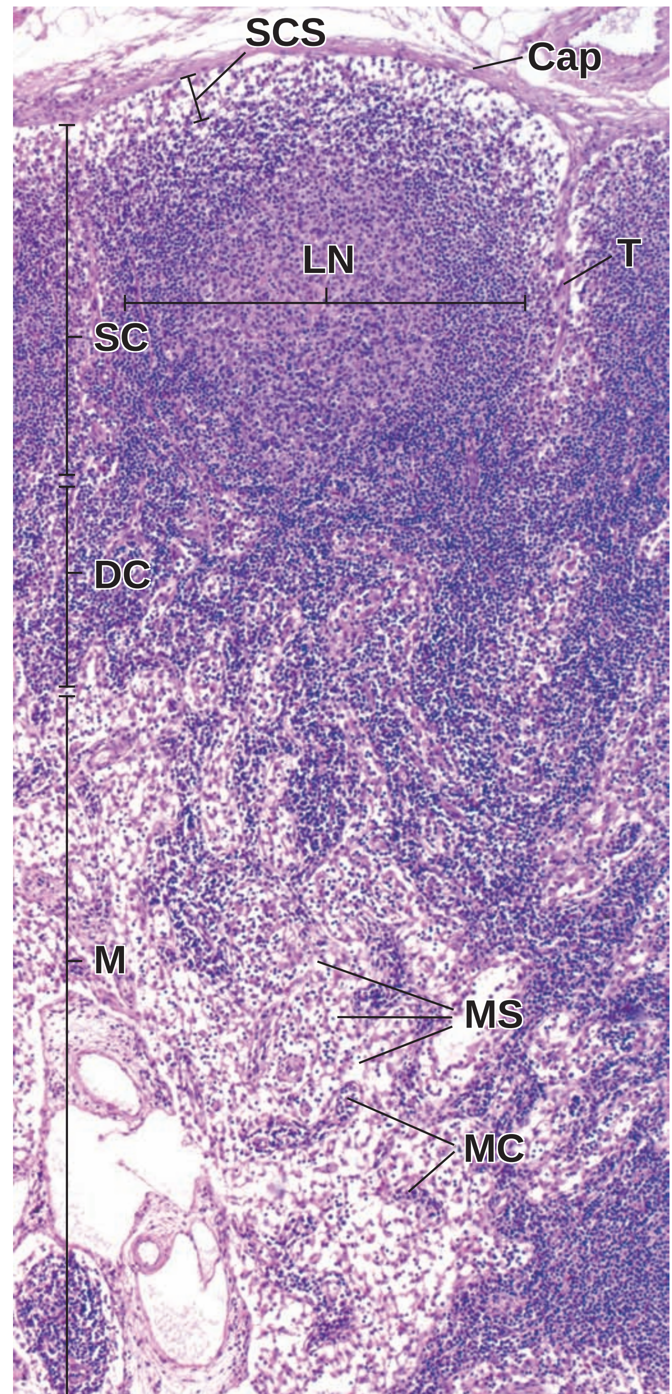


FIGURA 14-14 ▲ Microfotografía de un ganglio linfático. Esta fotomicrografía muestra la corteza superficial *(SC)*, la corteza profunda *(DC)* y la médula *(M)* de un ganglio linfático en un preparado de rutina teñido con H&E. La cápsula *(Cap)* está compuesta por tejido conjuntivo denso desde el cual los cordones *(T)* penetran en el órgano. Debajo de la cápsula está el seno subcapsular *(SCS)*, que recibe linfa desde los vasos linfáticos aferentes que penetran la cápsula. El seno subcapsular es continuo con los senos trabeculares que transcurren a lo largo de los cordones. La corteza superficial contiene nódulos linfáticos *(LN)*. La corteza profunda es anodular. Ésta consiste en linfocitos muy juntos y contiene vénulas del endotelio alto singulares (no visibles con este aumento). La médula está compuesta por bandas estrechas anastomosadas de tejido linfático que reciben el nombre de *cordones medulares (MC)*, los que están separados por espacios claros, los senos medulares *(MS)*. Los senos medulares reciben linfa desde los senos trabeculares, como así también linfa que se ha filtrado a través del tejido cortical. 140X.

para tumores. Esta unión (a través de la región Fc) produce la apoptosis y la lisis de la célula diana.

Si el antígeno es una bacteria, el complejo antígeno-anticuerpo también puede activar un sistema de proteínas plasmáticas denominado **sistema del complemento** y hacer que uno de sus componentes, por lo general C3, se una a la bacteria y actúe como un ligando para su fagocitosis por macrófagos. Las células extrañas unidas al complemento también son dianas de la ADCC.

En la respuesta inmunitaria mediada por células, los linfocitos T CD8$^+$ citotóxicos (CTL) alcanzan y destruyen las células infectadas por virus y las células transformadas.

Cuando el TCR de un CTL reconoce y se une a un complejo antígeno-MHC I en la superficie de una célula infectada por virus o una célula transformada, se desencadena el proceso de activación. Primero, los CTL son sometidos a la **"expansión clonal"** al ingresar en el ciclo celular y proceden con las mitosis celulares seguidas por la diferenciación en células efectoras ("destructoras"). Durante la diferenciación, se forma una gran cantidad de vesículas secretoras que contienen proteínas específicas, entre las que se hallan perforinas y granzimas (fragmentinas). Como consecuencia de la interacción con el

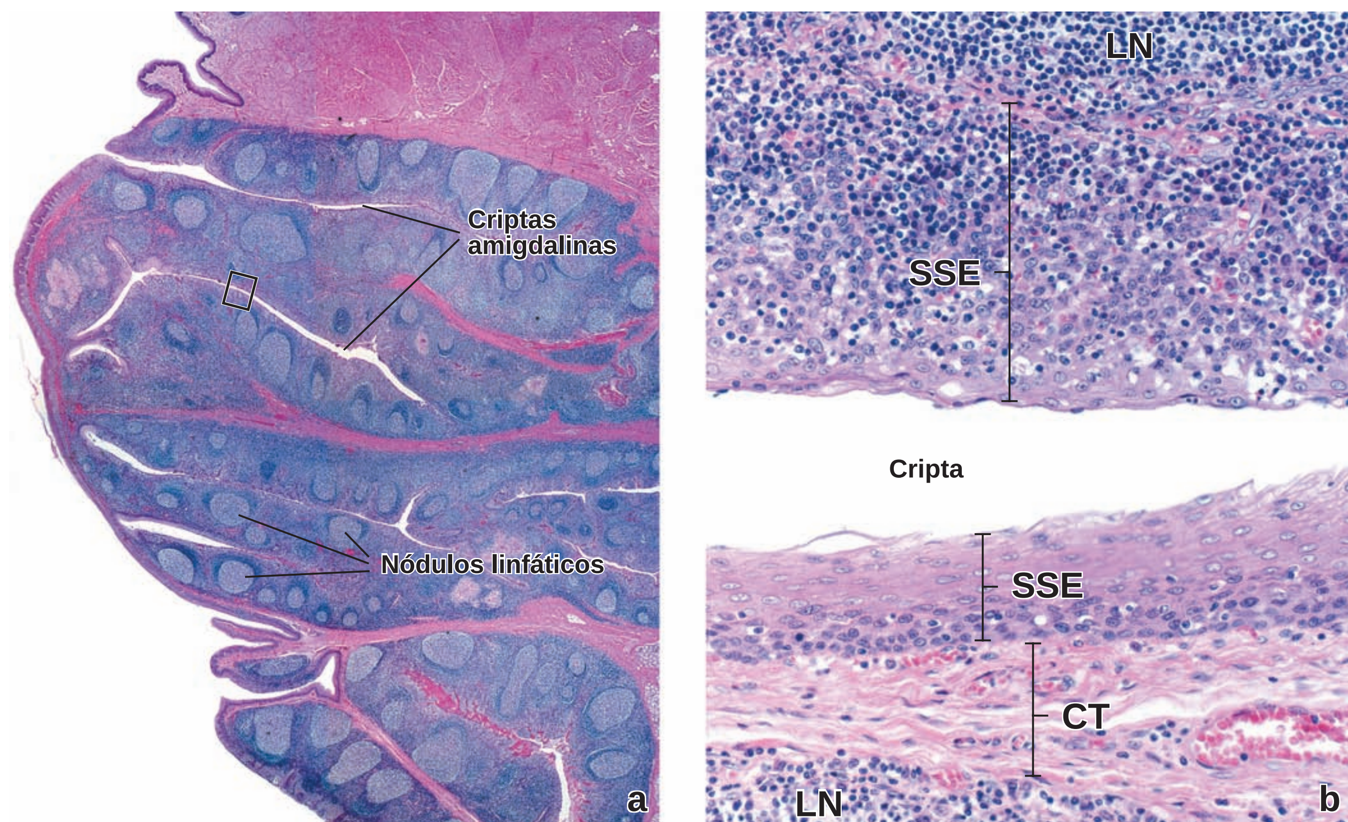


FIGURA 14-15 ▲ Microfotografías de una amígdala palatina. a. Esta fotomicrografía con poco aumento muestra un corte de amígdala palatina teñido con H&E. El epitelio estratificado plano, que forma la superficie de la amígdala, se invagina en el tejido conjuntivo subyacente en numerosos sitios para formar las criptas amigdalinas. 25 X. **b.** Esta fotomicrografía con más aumento de la *región rectangular* en **a** muestra el epitelio estratificado plano *(SSE)* que reviste la cripta amigdalina. En la porción de la fotomicrografía que está debajo de la luz de la cripta, el SSE está bien definido y separado por una capa de tejido conjuntivo *(CT)* del nódulo linfático *(LN)*. En la *porción superior* de la imagen, el SSE apenas puede reconocerse debido a la fuerte infiltración de linfocitos; sin embargo, las células epiteliales están presentes, aunque sean difíciles de identificar. En efecto, el nódulo linfático literalmente ha proliferado dentro del epitelio, lo ha distorsionado y ha hecho desaparecer el límite bien definido que normalmente se ve entre el tejido conjuntivo y el tejido epitelial. 450 X.

antígeno, los CTL secretan estas proteínas. Las **perforinas** son proteínas formadoras de poros que ingresan en la célula diana mediante la formación de conductos transmembranales anulares en sus membranas celulares. Estos conductos causan un incremento en la permeabilidad de la membrana que contribuye a la muerte celular. Las **granzimas** son serina proteinasas exógenas que se liberan desde los gránulos citoplasmáticos y pasan a las células diana a través de los poros creados por las perforinas. Una vez dentro de la célula, las granzimas activan las caspasas que inducen la apoptosis celular (fig. 14-8). Después de la destrucción de la célula diana, la mayoría de los CTL activados se destruyen (por apoptosis), pero algunos de ellos que interactuaron con linfocitos T cooperadores se convierten en células de memoria.

Los linfocitos T CD4$^+$CD25$^+$FOXP3$^+$reguladores (supresores) inhiben las respuestas inmunitarias de otros linfocitos.

Una vez que las reacciones inmunitarias se inician por contacto con el antígeno, el sistema inmunitario es capaz de controlar la magnitud de esta respuesta y de terminarla en el transcurso del tiempo. Ciertos linfocitos T denominados **linfocitos T reguladores (supresores)** disminuyen o suprimen las respuestas de otros linfocitos al antígeno. Desempeñan un papel importante en la regulación y el mantenimiento de la autotolerancia inmunológica para evitar las enfermedades autoinmunitarias. La caracterización de estas células ha resultado difícil, pero estudios recientes han demostrado en forma convincente que estas células pertenecen a la población de linfocitos TCD4$^+$ que coexpresan las proteínas marcadoras CD25 y FOXP3$^+$. **Los linfocitos T CD4$^+$ CD25$^+$ FOXP3$^+$** se originan en el timo y constituyen cerca del 5 % de la población total de linfocitos T. Secretan citocinas como la IL-10 y el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), siendo este último un potente supresor de la proliferación de clases específicas de linfocitos efectores T y B.

Los linfocitos T reguladores (supresores) disminuyen o suprimen la formación de anticuerpos por los linfocitos B, al igual que reducen la capacidad de los CTL para desarrollar una respuesta inmunitaria mediada por células. Cumplen funciones importantes en las **reacciones de hipersensibilidad retardada (reacciones de hipersensibilidad tipo IV)** mediante la inhibición de las respuestas a los antígenos que entran al cuerpo a través de la piel o de las mucosas. El típico ejemplo de las reacciones de hipersensibilidad retardada es la **prueba de detección de tuberculina (Mantoux)** en la cual, la tuberculina (extraída de la *Mycobacterium tuberculosis*) es inyectada entre las capas de la dermis, con lo que se produce el endurecimiento de la piel y el eritema (enrojecimiento) en los individuos expuestos a la tuberculosis. La reacción de Mantoux alcanza su pico 48 h después de la inyección de tuberculina.



FIGURA 14-16 ▲ Microfotografía de aglomeraciones de nódulos en la pared del íleon. Esta fotomicrografía con poco aumento provee un ejemplo de nódulos aglomerados. En el íleon, normalmente se encuentran nódulos linfáticos múltiples (indicados por una *línea de puntos)* con centros germinativos visibles. Esta acumulación de tejido linfático se conoce con el nombre de *Placa de Peyer*. Los nódulos se originan en la lámina propia y se extienden en la submucosa del íleon. 5 X.

Los linfocitos T reguladores (supresores) participan en la patogénesis de muchas enfermedades autoinmunitarias e infecciosas y también cumplen un papel importante en la prevención del **rechazo de injertos**. Los linfocitos T supresores también pueden funcionar en la regulación de la maduración de las células eritroides en la médula ósea.

Los linfocitos T activados sintetizan gran variedad de citocinas.

Las **citocinas** son sustancias polipeptídicas solubles, sintetizadas principalmente por los linfocitos T activados, que afectan la función de las células efectoras del sistema inmunitario (linfocitos T y B), los monocitos, los macrófagos y otras APC. En general, las citocinas y los factores de crecimiento son de índole semejante. La diferencia entre ellos está relacionada con sus efectos sobre sus poblaciones de células diana. Las **citocinas** se definen como sustancias que participan en los mecanismos de defensa inmunitaria y **actúan sobre los linfocitos**, mientras que los factores de crecimiento actúan sobre otras células somáticas. Entre estas sustancias se encuentran agentes quimiotácticos y mitogénicos, factores inhibidores de la migración, interferón e interleucinas. Las citocinas funcionan como **mensajeros químicos** entre las células del sistema inmunitario y actúan localmente sobre la misma célula que las secreta (control autocrino) o sobre las células vecinas (control paracrino). En una forma semejante a la de las hormonas, también pueden comunicar el estado del sistema inmunitario a las células en otros sistemas (p. ej., el sistema nervioso central, el sistema endocrino y el sistema hematopoyético). Las citocinas funcionan a través de receptores específicos. Por lo tanto, las células reguladas por citocinas poseen receptores de citocinas.

Las **interleucinas** son sintetizadas principalmente por los linfocitos T CD4+ cooperadores y en menor medida por los monocitos, los macrófagos y las células endoteliales. Las interleucinas promueven el crecimiento y la diferenciación de los linfocitos T, los linfocitos B y las células hematopoyéticas. Actualmente, se han identificado más de 29 interleucinas. La interleucina 2 fue la primera citocina que se descubrió y se caracterizó. En varios trastornos de inmunodeficiencia, en la sepsis bacteriana, en ciertos cánceres linfáticos y en enfermedades autoinmunitarias, se han identificado mutaciones en los genes que codifican varios receptores de citocina. Por ejemplo, las personas con una mutación en el **gen del receptor de IL-12** no pueden generar una respuesta inmunitaria eficaz contra las infecciones micobacterianas (fúngicas). Las citocinas se han utilizado con resultados prometedores para prevenir el rechazo al trasplante, revertir las insuficiencias celulares después de la quimioterapia y la radioterapia y tratar ciertos cánceres. Las funciones principales de una selección de interleucinas se resumen en la tabla 14-3.

Células presentadoras de antígeno

Las células presentadoras de antígeno (APC) interactúan con los linfocitos T CD4+ cooperadores para facilitar las respuestas inmunitarias.

La interacción entre la mayoría de los antígenos y los anticuerpos es insuficiente para estimular respuestas inmunitarias. El antígeno debe ser fragmentado en péptidos pequeños y presentado por las APC especializadas en conjunto con las moléculas MHC II a los linfocitos T CD4+ cooperadores adecuados. El antígeno también puede ser procesado como una parte del mecanismo de activación de los linfocitos B.

Las APC, en su mayoría, pertenecen al sistema fagocítico mononuclear (MPS, que se describe en el cap. 6, tejido conjuntivo). Entre las APC se encuentran los **macrófagos**, los **macrófagos perisinusoidales (células de Kupffer)** del hígado, las **células de Langerhans** en la epidermis y las células dendríticas del bazo y de los ganglios linfáticos. Dos APC que no pertenecen al MPS son los **linfocitos B** y las **células epitelio reticulares** tipo II y tipo III del timo.

Para presentar un antígeno al linfocito T cooperador, la APC primero procesa el antígeno intracelularmente y después expone los péptidos antigénicos en su superficie por medio de moléculas del MHC II. El procesamiento del antígeno comienza cuando la APC lo incorpora por endocitosis y lo descompone en péptidos de 18 a 20 aminoácidos. En el compartimento endosómico de la APC, los péptidos se unen a las moléculas del MHC II. Después, el complejo antíge-

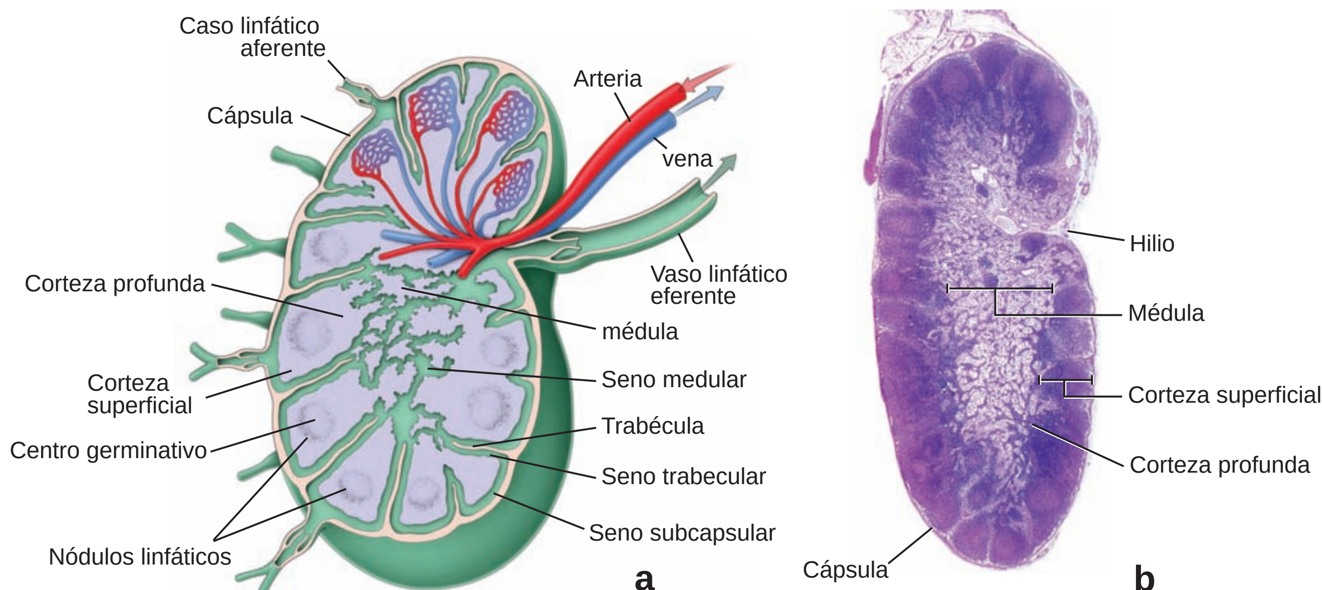


FIGURA 14-17 ▲ Estructura de un ganglio linfático. a. Este diagrama ilustra las características generales de un corte del ganglio linfático. El parénquima del ganglio linfático se divide en una corteza, que comprende una corteza profunda, y una médula. La corteza es la región más externa y contiene aglomeraciones de linfocitos esferoidales u ovoides denominados *nódulos linfáticos*. En un ganglio linfático activo, los nódulos exhiben un centro más claro denominado *centro germinativo*. La médula, es la región más interna del ganglio y consiste en tejido linfático que se distribuye en cordones irregulares separados por los senos linfáticos medulares. La densa población de linfocitos ubicada entre la corteza superficial y la médula, constituye la corteza profunda. Ésta es la región que contiene las vénulas del endotelio alto. Alrededor del ganglio linfático hay una cápsula de tejido conjuntivo denso de la que parten los cordones que se extienden hacia el parénquima del ganglio. Bajo la cápsula y junto a los cordones, se encuentran el seno subcapsular y los senos trabeculares, linfáticos, respectivamente. Los vasos linfáticos aferentes *(flechas)* penetran la cápsula y desembocan en el seno subcapsular. El seno subcapsular y los senos trabeculares se comunican con los senos medulares. En la parte superior del diagrama, se muestra una arteria y una vena y la ubicación de las vénulas del endotelio alto en el ganglio linfático. **b.** Microfotografía de un corte de un ganglio linfático teñido con H&E. La porción externa más densa es la corteza, que consiste en aglomeraciones de linfocitos organizados en nódulos y en una corteza profunda anodular. La porción más interna, la médula, se extiende hasta la superficie del hilio, donde los vasos sanguíneos entran y salen y donde los vasos linfáticos eferentes abandonan el órgano. Alrededor del ganglio linfático está la cápsula y justo debajo de ella se encuentra el seno subcapsular. 18 X.

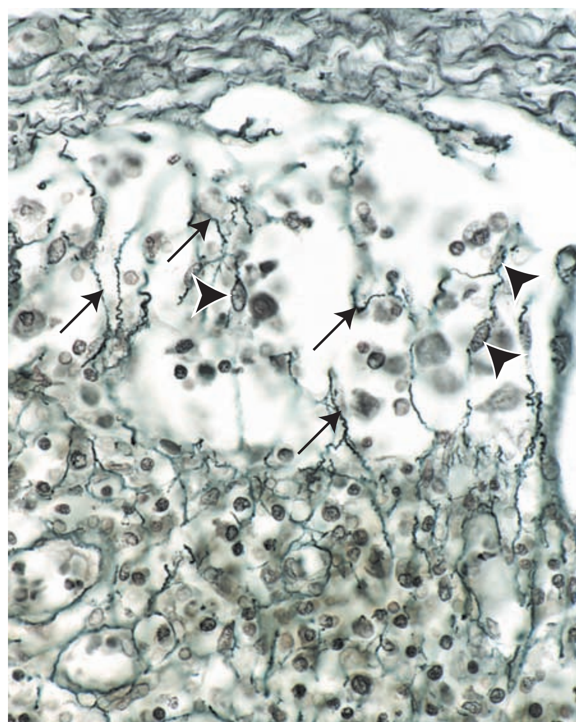


FIGURA 14-18 ▲ Microfotografía de un ganglio linfático. En esta impregnación argéntica se ve la cápsula de tejido conjuntivo *(arriba)*, los senos subcapsulares y la corteza superficial del ganglio linfático *(abajo)*. Las fibras reticulares *(flechas)* forman una red anastomosada irregular a lo largo del estroma ganglionar. Obsérvense los núcleos ovales alargados de las células reticulares (puntas de flecha), que están en íntimo contacto con las fibras reticulares en el seno. 640 X.

no-MHC II se transloca a la membrana plasmática de la APC y se expone en la superficie celular (fig. 14-9).

Además de actuar como APC, los macrófagos cumplen otras funciones decisivas en la respuesta inmunitaria.

Además de presentar antígenos a los linfocitos T y a los linfocitos B, los **macrófagos** tienen otras funciones importantes, si bien no específicas, en la respuesta inmunitaria:

- Incorporan por endocitosis y degradan parcialmente tanto los antígenos proteicos como los antígenos polisacáridos antes de presentarlos en conjunto con las moléculas del MHC II a los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores.
- Digieren microorganismos patógenos a través de la acción lisosómica en combinación con los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores.
- Secretan múltiples citocinas entre las que se encuentran linfocinas, componentes del complemento e interleucinas, así como hidrolasas ácidas, proteasas y lipasas.

Los macrófagos activados destruyen bacterias fagocitada y antígenos extraños.

Después del contacto con un antígeno, los macrófagos sufren uno de dos procesos de activación caracterizados por múltiples cambios funcionales y morfológicos. Los macrófagos que son activados por interferón γ (IFN-γ) se denominan **macrófagos de activación típica (macrófagos M1)**. Estos macrófagos aumentan de tamaño, como lo hacen muchos lisosomas y vacuolas citoplasmáticas (fig. 14-10). Los

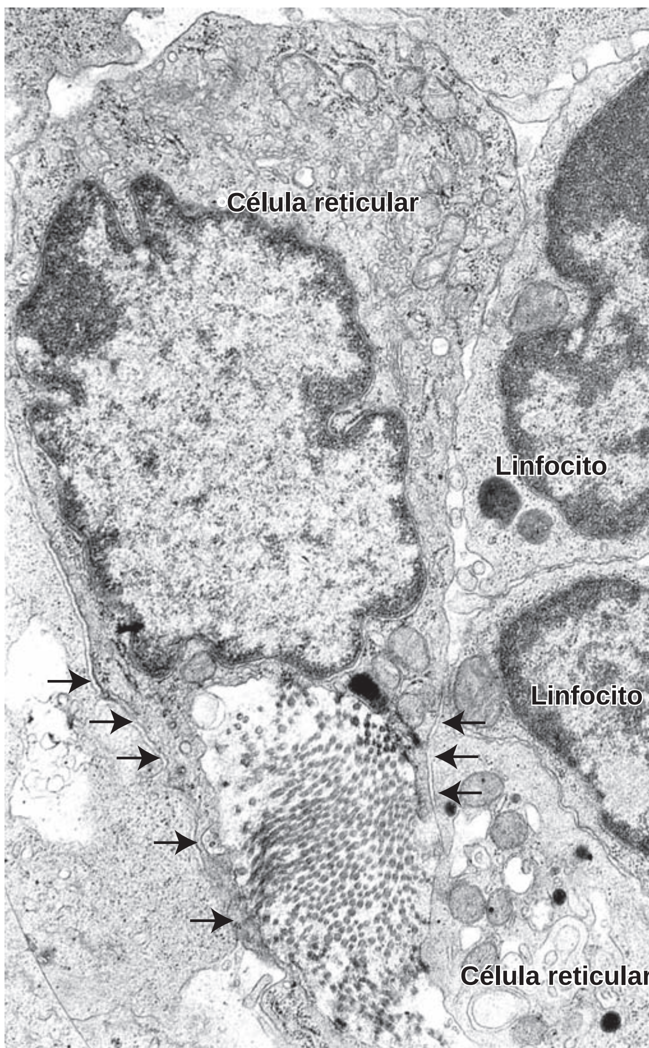


FIGURA 14-19 ▲ Microfotografía electrónica de una célula reticular. Aquí se ve el cuerpo de una célula reticular y sus evaginaciones *(flechas)*. La disposición de la célula reticular contiene y aísla las fibrillas colágenas de la exposición a los linfocitos. Obsérvense los linfocitos contiguos a la derecha de la fotomicrografía. Con el microscopio óptico y técnicas de impregnación argéntica, estas fibrillas colágenas se identificarían como una fibra reticular. 12 600 X.

macrófagos M1 se tornan ávidamente fagocíticos con una gran capacidad para la lisis de microorganismos patógenos ingeridos y antígenos extraños. Promueven la inflamación, la destrucción de la matriz extracelular y la apoptosis. En cambio, los macrófagos que son activados por las interleucinas se denominan **macrófagos de activación alterna (macrófagos M2)**. Éstos inhiben la inflamación, promueven la reconstrucción de la matriz extracelular y la proliferación celular, y estimulan la angiogénesis. En el cap. 6, tejido conjuntivo, se provee una descripción detallada de ambos tipos de macrófagos, sus mecanismos de activación y sus funciones.

Los **macrófagos** también cumplen una función vital al secuestrar y eliminar materiales extraños y microorganismos que no despiertan una respuesta inmunitaria o que son fagocitados pero no digeridos. Aquí se incluyen partículas orgánicas e inorgánicas (p. ej., partículas de carbono), pigmentos (p. ej., de los tatuajes), celulosa y asbesto, así como los bacilos de la tuberculosis y de la lepra, y los microorganismos que causan paludismo y otras enfermedades. En estos ejemplos, los macrófagos suelen fusionarse para formar las células gigantes multinucleadas de cuerpo extraño, denominadas **células gigantes de Langerhans**, que aíslan estos patógenos del organismo.



TEJIDOS Y ÓRGANOS LINFÁTICOS

Vasos linfáticos

Los vasos linfáticos son la vía a través de la cual las células y las grandes moléculas retornan a la sangre desde los espacios del tejido.

Los **vasos linfáticos** comienzan como redes de capilares ciegos en el tejido conjuntivo. Son más abundantes debajo del epitelio de la piel y de las membranas mucosas. Estos vasos eliminan sustancias y líquido desde los espacios extracelulares de los tejidos conjuntivos para formar la linfa. Debido a que las paredes de los capilares linfáticos son más permeables que las paredes de los capilares sanguíneos, las grandes moléculas, como los antígenos y las células, logran entrar con más facilidad en los capilares linfáticos que en los capilares sanguíneos.

A medida que la linfa circula a través de los vasos sanguíneos, atraviesa los ganglios linfáticos. Dentro de los ganglios linfáticos, las sustancias extrañas (antígenos) transportadas en la linfa son atrapadas por las células dendríticas foliculares. El antígeno expuesto en la superficie de las células dendríticas

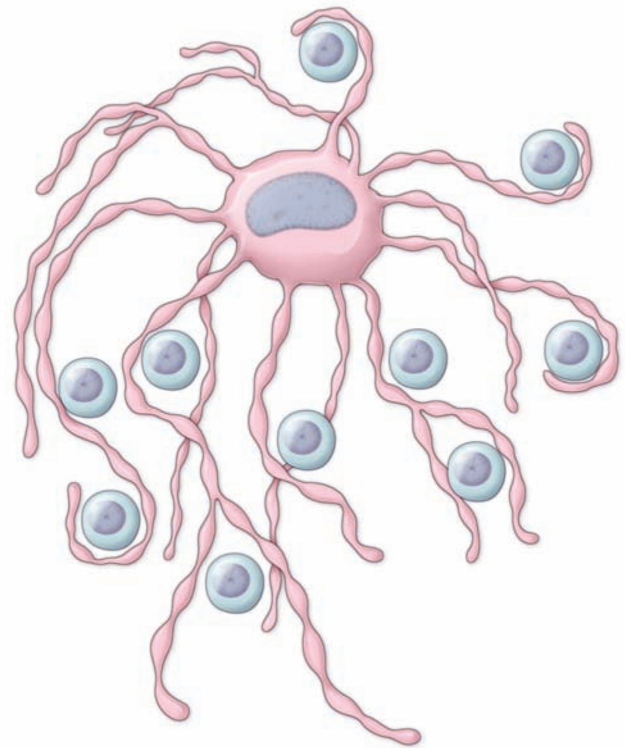


FIGURA 14-20 ▲ Diagrama de una célula dendrítica folicular. Esta célula, que suele encontrarse en los centros germinativos, tiene múltiples evaginaciones citoplasmáticas filiformes que se interdigitan entre los linfocitos B. Los complejos antígeno-anticuerpo se adhieren a las evaginaciones citoplasmáticas dendríticas por medio de los receptores de Fc. Las células dendríticas foliculares no son células presentadoras de antígeno porque carecen de moléculas MHC II.

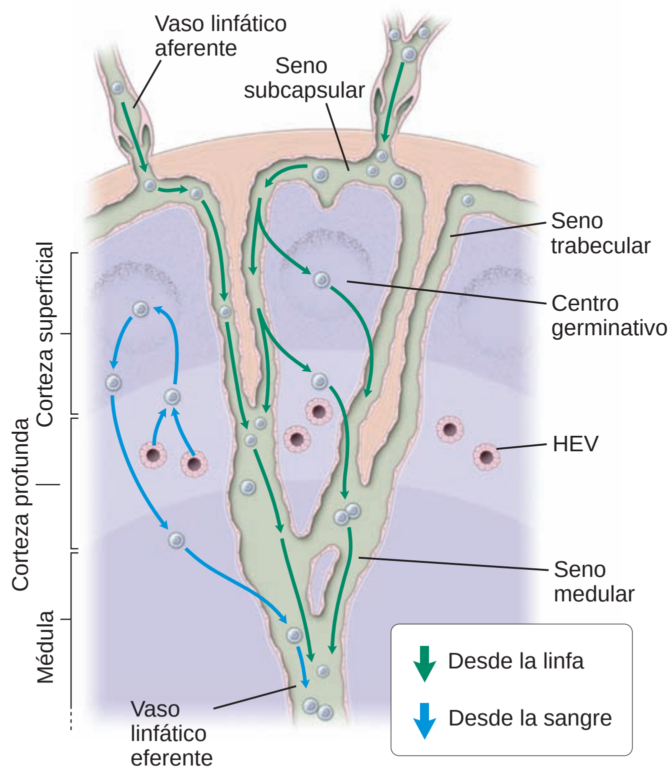


FIGURA 14-21 ▲ Diagrama esquemático de la circulación de los linfocitos en un ganglio linfático. Las *flechas verdes* indican el trayecto de circulación de los linfocitos que ingresan en el ganglio linfático junto con la linfa. Los vasos linfáticos aferentes transportan la linfa proveniente de los tejidos circundantes y de los ganglios linfáticos vecinos hacia la compleja red de senos linfáticos. La pared de los senos permite que la linfa se filtre con libertad hacia la corteza superficial y profunda para que los linfocitos realicen la vigilancia inmunológica. Los linfocitos que entran en el tejido después retornan a los senos y abandonan el ganglio linfático junto con la linfa. Los linfocitos que migran hacia el ganglio linfático desde la sangre *(flechas azules)* ingresan en la corteza profunda a través de las vénulas del endotelio alto *(HEV)* y también migran hacia la corteza superficial. Aquí, los linfocitos realizan las mismas funciones que los linfocitos que ingresan a través de los vasos linfáticos. También abandonan el ganglio linfático por los vasos linfáticos eferentes.

foliculares puede ser procesado por las APC que están dentro del ganglio linfático.

Los linfocitos circulan a través de los vasos linfáticos y de los vasos sanguíneos.

La circulación de linfocitos a través de los vasos linfáticos y del torrente sanguíneo les permite desplazarse de un sitio del sistema linfático hacia otro en diferentes etapas de su desarrollo y alcanzar sitios dentro del cuerpo donde se necesitan. Los linfocitos transportados por la linfa ingresan en los ganglios linfáticos a través de los **vasos linfáticos aferentes**, mientras que los linfocitos transportados por la sangre ingresan en el ganglio a través de las paredes de las **vénulas poscapilares (vénulas de endotelio alto [HEV]**; fig. 14-11). Los linfocitos B y T migran hacia diferentes regiones dentro del ganglio linfático donde se asientan. Algunos linfocitos atraviesan el parénquima ganglionar y lo abandonan a través de los **vasos linfáticos eferentes**, que los conducen hacia el conducto linfático derecho o hacia el conducto torácico. A su vez, estos dos conductos desembocan en la circulación sanguínea a la altura de las uniones de la yugular interna y las venas subclavias en la base del cuello. Los linfocitos se transportan hacia varios tejidos linfáticos, y desde ellos, a través de los vasos sanguíneos.

Tejido linfático difuso y nódulos linfáticos

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos protegen el organismo contra los agentes patógenos y son el sitio de la respuesta inmunitaria inicial.

El tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital están protegidos por acumulaciones de tejido linfático que no están envueltas por una cápsula. Los linfocitos y otras células libres de este tejido se encuentran en la **lámina propia** (tejido subepitelial) de estos sistemas. Esta forma de tejido linfático se denomina **tejido linfático difuso** o **tejido linfático asociado con las mucosas (MALT)** por su relación con las membranas mucosas (fig. 14-12). Estas células están ubicadas en forma estratégica para interceptar antígenos e iniciar una respuesta inmunitaria. Después del con-

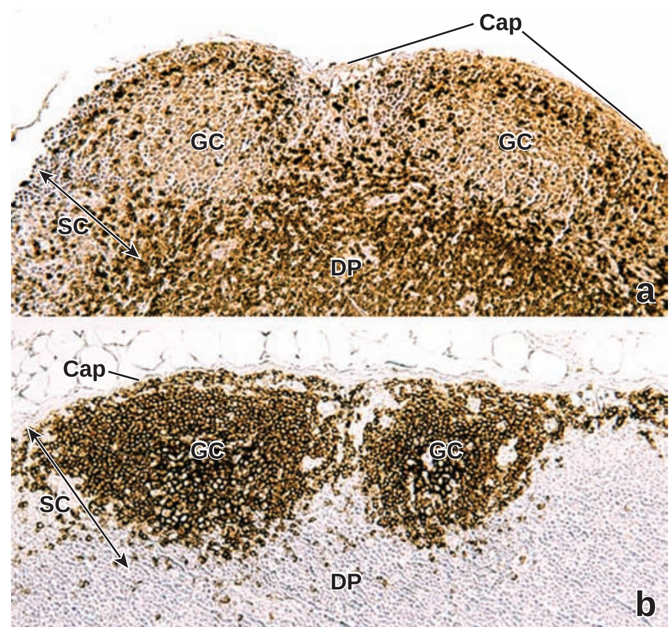


FIGURA 14-22 ▲ Distribución de los linfocitos T y B en la corteza superficial del ganglio linfático. a. La distribución de los linfocitos T en el ganglio linfático de un mono tití se visualizó con el uso de un método inmunohistoquímico que emplea anticuerpos contra la proteína CD3, un marcador específico de linfocitos T. Los cortes de tejido inicialmente se trataron con anticuerpos primarios anti-humanos de conejo contra un marcador CD3 y más tarde se expusieron a anticuerpos secundarios anticonejo de cerdo biotinilados. Después de la incubación con el complejo avidina-biotina-peroxidasa, la respuesta positiva entonces se visualizó con una solución de diaminobencidina *(DAB) (reacción de color pardo)*. Los núcleos celulares se sometieron a una coloración de contraste con hematoxilina. Nótese que la mayor parte de los linfocitos T se distribuyen dentro de la corteza profunda *(DP)*; una pequeña cantidad de linfocitos T se encuentra en la corteza superficial *(SC)*, sobre todo alrededor de los centros germinativos *(GC)*. **b.** Con la misma reacción de inmunoperoxidasa y DAB descrita antes, se identificaron los linfocitos B por medio del uso de anticuerpos monoclonales primarios contra la proteína CD20 humana (un marcador específico para linfocitos B). A continuación, se utilizaron anticuerpos secundarios anti-ratón de conejo para detectar la ubicación de los linfocitos B, cuyas acumulaciones se encuentran en los centros germinativos *(GC)* de la corteza superficial *(SC)*. *Cap,* cápsula. 200 X. (Gentileza del Dr. Douglas F. Paulsen).

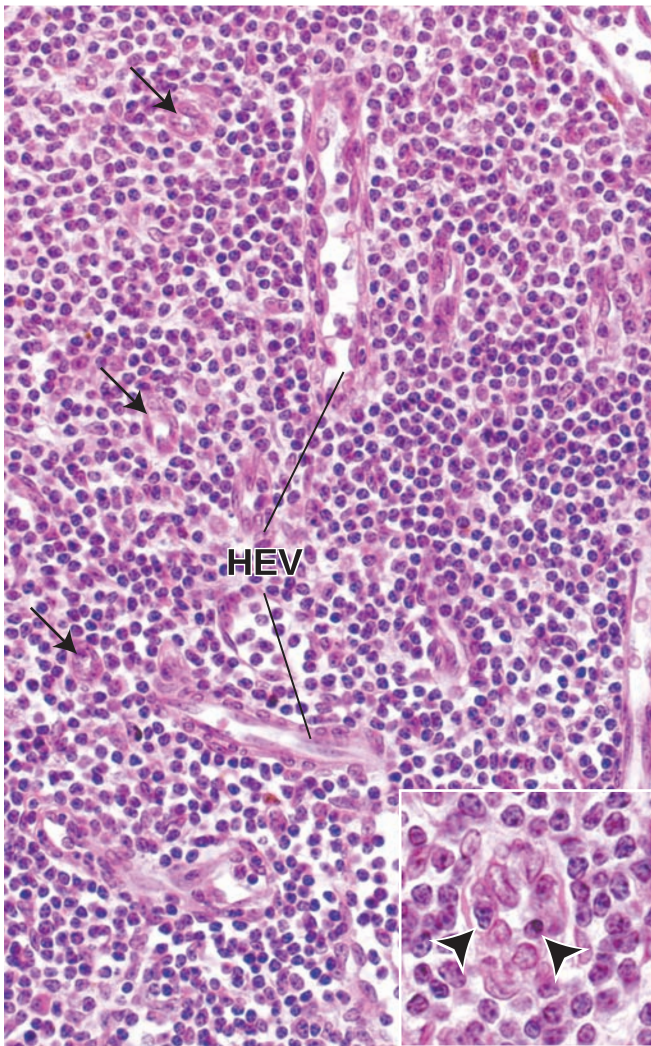


FIGURA 14-23 ▲ Microfotografía de la corteza profunda de un ganglio linfático. Esta fotomicrografía muestra varias vénulas de endotelio alto *(HEV)* en cortes longitudinales y también en cortes transversales *(flechas)*. Estos vasos están revestidos por células endoteliales cúbicas. En algunos preparados, las paredes de una HEV pueden estar infiltradas por linfocitos en proceso de migración, lo que dificulta su identificación. 400 X. **Recuadro.** En el corte transversal de una HEV que se muestra aquí con más aumento, se ven varios linfocitos *(puntas de flecha)* en proceso de migración desde la HEV hacia el parénquima del ganglio linfático. 640 X.

tacto con el antígeno, se desplazan hasta los ganglios linfáticos regionales, donde sufren proliferación y diferenciación. La progenie de estas células regresa, entonces, a la lámina propia como linfocitos B y T efectores.

La importancia del **tejido linfático difuso** en la protección del organismo contra los antígenos, está indicada por dos factores:

- La presencia habitual de grandes cantidades de **células plasmáticas**, especialmente en la lámina propia del tubo digestivo, que es una indicación morfológica de secreción local de anticuerpos.
- La presencia de gran cantidad de eosinófilos, también detectados con frecuencia en la lámina propia de las mucosas digestivas y respiratorias, que es una indicación de inflamación crónica y reacciones de hipersensibilidad.

Los nódulos linfáticos son concentraciones bien definidas de linfocitos contenidas en una malla de células reticulares.

Además del tejido linfático difuso, en las paredes del tubo digestivo, las vías respiratorias y el sistema urogenital, suelen encontrarse concentraciones localizadas de linfocitos. Estas concentraciones, llamadas **nódulos linfáticos** o **folículos linfáticos,** se encuentran bien definidas aunque no encapsuladas (fig. 14-13). Un nódulo linfático que consiste principalmente en pequeños linfocitos recibe el nombre de **nódulo primario**. Sin embargo, la mayoría de los nódulos son **nódulos secundarios** y tienen características distintivas que incluyen las siguientes:

- Un **centro germinativo** ubicado en la región central del nódulo (fig. 14-14) que en los cortes histológicos aparece teñido pálidamente. El centro germinativo se desarrolla cuando un linfocito que ha reconocido un antígeno regresa a un nódulo primario y prolifera. La tinción más pálida es atribuible a los linfocitos inmaduros grandes (**linfoblastos y plasmoblastos**) que contiene. Estos linfocitos tienen grandes cantidades de eucromatina dispersa en sus núcleos en lugar de la heterocromatina densa de los linfocitos pequeños. Las **células dendríticas foliculares (FDC)** también están presentes en los centros germinativos dispersas entre las poblaciones de linfocitos B. El centro germinativo es una indicación morfológica de respuesta del tejido linfático al antígeno. La presencia de un centro germinativo es el resultado de una cascada de fenómenos que incluyen la activación y la proliferación de linfocitos, la diferenciación de **células plasmáticas** y la producción de anticuerpos. En los centros germinativos suelen observarse figuras mitóticas, lo cual es un reflejo de la proliferación de nuevos linfocitos en estos sitios. La cantidad de FDC y macrófagos en el centro germinativo, con frecuencia sufre un drástico aumento después de un período de respuesta intensa a un antígeno.
- Una **zona del manto** o **corona** que corresponde a un anillo externo de pequeños linfocitos que rodea el centro germinativo.

Los nódulos linfáticos suelen hallarse en las estructuras asociadas con el tubo digestivo como las amígdalas, el íleon y el apéndice vermiforme.

Generalmente, los nódulos están dispersos individualmente en manera aleatoria. En el tubo digestivo; no obstante, algunos **cúmulos de nódulos** se encuentran en ubicaciones específicas. Estas ubicaciones comprenden las siguientes:

- Las **amígdalas**, que forman un anillo de tejido linfático en la entrada de la orofaringe. Todas las amígdalas contienen aglomeraciones de nódulos linfáticos: las **amígdalas faríngeas** (**adenoides**, localizadas en el techo de la faringe), las **amígdalas palatinas** (o simplemente amígdalas, localizadas a cada lado de la faringe y entre los arcos palatofaríngeo y palatogloso) y las **amígdalas linguales** ubicadas en la base de la lengua. Las amígdalas palatinas consisten en acumulaciones densas de tejido linfático localizado en la membrana mucosa. El epitelio escamoso que forma la superficie de las amígdalas se invagina en el tejido conjuntivo subyacente en numerosos sitios para formar las **crip-**

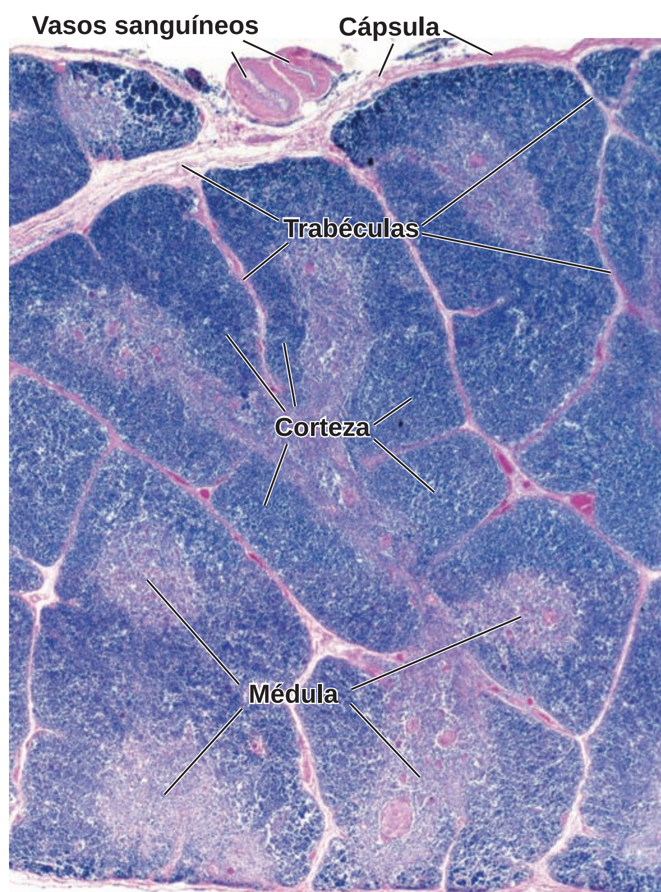


FIGURA 14-24 ▲ Microfotografía del timo de un infante humano. En este preparado teñido con H&E se ven lobulillos múltiples separados por trabéculas de tejido conjuntivo que se extienden hacia el órgano desde la cápsula circundante. Cada lobulillo está compuesto por una corteza basófila más oscura y una médula más pálida y relativamente eosinófila. La médula en realidad es una masa ramificada continua que está rodeada por la corteza. La corteza contiene muchos linfocitos muy juntos, mientras que la médula contiene menos linfocitos. Nótese que en algunos casos la médula puede guardar cierta semejanza con los centros germinativos de los nódulos linfáticos (*arriba*, a la *derecha* y en el *centro,* a la *izquierda)*. Estas regiones medulares aisladas son continuas con todo el tejido medular, pero esta continuidad puede no ser obvia dentro de este plano de corte. 25 X.

tas amigdalinas (fig. 14-15). Las paredes de estas criptas suelen tener nódulos linfáticos abundantes. Al igual que otras acumulaciones de nódulos linfáticos, las amígdalas no poseen vasos linfáticos aferentes. No obstante, la linfa drena desde el tejido linfático de la amígdala a través de los vasos linfáticos eferentes.

- Las **placas de Peyer**, que están localizadas en el íleon (porción distal del intestino delgado) y consisten en múltiples acumulaciones de nódulos linfáticos que contienen linfocitos T y B (fig. 14-16). Además, a lo largo de los intestinos grueso y delgado se localizan muchos **nódulos linfáticos individuales (solitarios)** que están aislados.
- El **apéndice vermiforme** que nace del ciego. La lámina propia está muy infiltrada de linfocitos y contiene muchos nódulos linfáticos. Si bien el apéndice suele describirse como un *órgano vestigial*, el abundante tejido linfático que contiene durante las primeras etapas de la vida indica que está funcionalmente asociado con órganos equivalentes a la bursa. Con la edad, la cantidad de tejido linfático dentro del órgano involuciona y se torna difícil de reconocer.

Como ya se ha mencionado, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos reciben su nombre según la región o el órgano en donde aparecen. En el tubo digestivo, se conocen con el nombre colectivo de **tejido linfático asociado con el intestino (GALT)**; en las vías respiratorias se llaman **tejido linfático asociado con los bronquios (BALT)**. El término **tejido linfático asociado con la mucosa (MALT)** incluye el GALT y el BALT. El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos del MALT están presentes en varias otras regiones del organismo (p. ej., el sistema reproductivo femenino) donde la mucosa está expuesta al medio externo. Todos los nódulos linfáticos aumentan de tamaño como consecuencia de los encuentros con antígenos.

Ganglios linfáticos

Los ganglios linfáticos son órganos encapsulados pequeños, que filtran la linfa localizada a lo largo de la vía de los vasos linfáticos.

Los **ganglios linfáticos** son órganos linfáticos encapsulados, pequeños de forma arriñonada. Su tamaño oscila entre 1 mm (apenas visible a simple vista) y cerca de 1 a 2 cm en su mayor dimensión. Los ganglios linfáticos están interpuestos a lo largo de los vasos linfáticos (fig. 14-17) y sirven como filtros a través de los cuales la linfa se filtra en su camino hacia el sistema sanguíneo vascular. Si bien su distribución está generalizada en todo el organismo, se concentran en ciertas regiones como las axilas, la región inguinal y los mesenterios.

Dos tipos de vasos linfáticos sirven al ganglio linfático:

- Los **vasos linfáticos aferentes** transportan la linfa hacia el ganglio y lo penetran en varios puntos de la superficie convexa de la cápsula.
- Los **vasos linfáticos eferentes** extraen la linfa del ganglio a la altura del hilio, una depresión en la superficie cóncava del ganglio que también sirve como entrada y salida para los vasos sanguíneos y los nervios.

Cabe destacar que los linfocitos activados, los cuales permanecen en el ganglio linfático para proliferar y diferenciarse, son transportados hacia el ganglio principalmente por los vasos sanguíneos.

Los elementos de sostén del **ganglio linfático** son:

- La **cápsula**, compuesta por tejido conjuntivo denso que rodea al ganglio;
- Los **cordones**, también compuestos por tejido conjuntivo denso, el cual se extiende desde la cápsula hacia el parénquima del ganglio para formar un armazón grueso; y
- El **tejido reticular** compuesto por células y fibras reticulares que forman una fina malla de sostén a lo largo del resto del órgano (fig. 14-18). La malla reticular de los tejidos y órganos linfáticos (excepto el timo) está formada por células de origen mesenquimatoso y la sustancia fundamental producida por esas células.

Células de la malla reticular

La malla reticular del ganglio linfático contiene varios tipos de células que llevan a cabo diferentes funciones en la generación de respuestas inmunitarias.

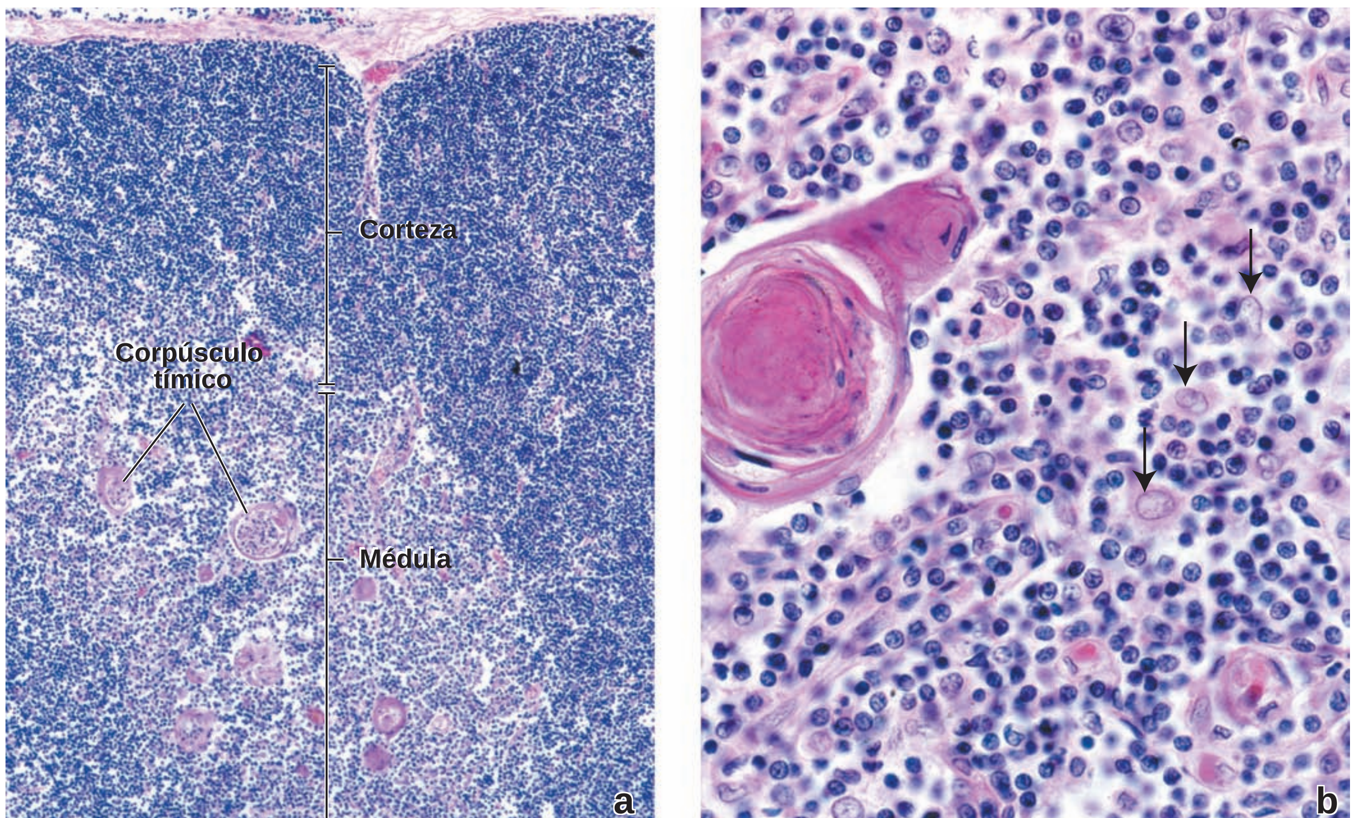


FIGURA 14-25 ▲ Microfotografía de un timo humano. a. La corteza contiene una población densa de linfocitos T pequeños en proceso de maduración que producen la tinción oscura de esta región del timo. La médula, en cambio, aparece más clara. Ésta también contiene los corpúsculos tímicos que se tiñen con la eosina y le proporcionan una característica adicional para distinguirla. 120 X. **b.** Esta fotomicrografía con más aumento muestra la médula con un corpúsculo tímico *(izquierda)* y las células circundantes. Los corpúsculos tímicos son masas aisladas de células epitelio reticulares tipo VI muy juntas y dispuestas en forma concéntrica; estas células exhiben núcleos aplanados. La masa más central del corpúsculo contiene células queratinizadas por completo. Además de muchos linfocitos, la fotomicrografía también muestra células epitelioreticulares tipo V *(flechas)*, con sus citoplasmas eosinófilos y sus núcleos grandes pálidos. 600 X.

Las **células de la malla reticular** aparecen como células estrelladas o alargadas con un núcleo ovalado eucromático y una pequeña cantidad de citoplasma acidófilo. Estas células pueden captar colorantes y materiales coloidales. La microscopía electrónica de transmisión y las técnicas inmunocitoquímicas han permitido identificar varias poblaciones de estas células.

- Las **células reticulares** son indistinguibles de los fibroblastos normales. Estas células sintetizan y secretan colágeno tipo III (fibras reticulares) y la sustancia fundamental asociada que forma el estroma visible con el microscopio óptico (lámina 38, pág. 521). Las evaginaciones citoplasmáticas alargadas de estas células envuelven los haces de las fibras reticulares, con lo que aíslan eficazmente a estos componentes estructurales del parénquima de los tejidos y los órganos linfáticos (fig. 14-19). Además de su función de sostén, expresan moléculas de superficie y producen sustancias que atraen linfocitos T, linfocitos B y células dendríticas.
- Las **células dendríticas (DC)** son APC singulares derivadas de la médula ósea. Las DC vigilan el entorno local para detectar sustancias extrañas que después procesan y presentan a los linfocitos T específicos de antígeno. Son mucho más eficaces en la presentación de antígenos que otras APC y pueden presentar casi cualquier forma de antígeno proteico en las moléculas MHC I y MHC II. Expresan un nivel excepcionalmente alto de MHC II y moléculas coestimuladoras necesarias para la activación de los linfocitos T. En el ganglio linfático, las DC a menudo se ubican en las áreas con abundancia de linfocitos T.
- Los **macrófagos** son células fagocíticas y presentadoras de antígenos que expresan MHC I, MHC II y moléculas coestimuladoras. Sin embargo, los niveles de expresión de MHC II y de moléculas coestimuladoras son mucho más bajos que los de las células dendríticas, lo que las convierte en APC menos eficientes. En cambio, tienen una inmensa capacidad para la endocitosis y la digestión de materiales internalizados. La estructura, las características microscópicas y las funciones de los macrófagos se describen en el cap. 6, tejido conjuntivo.
- Las **células dendríticas foliculares (FDC)** tienen múltiples evaginaciones citoplasmáticas muy finas y ramificadas, semejantes al pelo, que se interdigitan entre los linfocitos B en los centros germinativos (fig. 14-20). Los complejos antígeno-anticuerpo se adhieren a las evaginaciones citoplasmáticas dendríticas por medio de los receptores para el fragmento F_c de los anticuerpos, y la célula puede retener un antígeno en su superficie durante semanas, meses o años. Si bien este mecanismo es similar al de la adhesión de los complejos antígeno-anticuerpo a los macrófagos, el antígeno no suele sufrir endocitosis, como ocurre en el caso del macrófago. Por

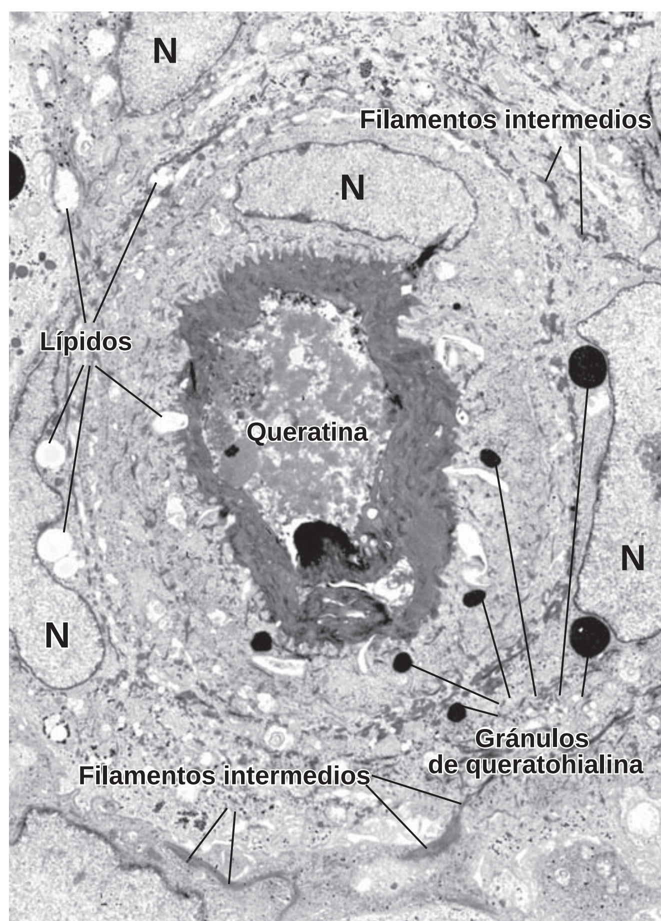


FIGURA 14-26 ▲ Microfotografía electrónica de un corpúsculo tímico (de Hassall). Esta fotomicrografía electrónica, con un aumento relativamente bajo, muestra algunos de los núcleos *(N)* y citoplasmas de las células epitelio reticulares dispuestas en forma concéntrica de un corpúsculo tímico (de Hassall). En el citoplasma de las células epitelio reticulares también se ven haces de filamentos intermedios, gránulos de queratohialina e inclusiones lipídicas. En el centro del corpúsculo tímico, se ven las células que han sufrido cornificación completa *(estratos de color negro)*. 5 000 X. (Gentileza del Dr. Johannes A. G. Rhodin).

lo tanto, las FDC no son APC porque carecen de moléculas MHC II.

Arquitectura general del ganglio linfático

El **parénquima del ganglio linfático** se divide en una corteza y una médula (fig. 14-21). La **corteza** forma la porción externa del ganglio excepto a la altura del hilio. Consiste en una masa densa de tejido linfático (armazón reticular, células dendríticas, células dendríticas foliculares, linfocitos, macrófagos y **células plasmáticas**) y senos linfáticos que son conductos para la linfa. La **médula** es la parte interna del ganglio linfático.

Los linfocitos en la corteza superficial están organizados en nódulos.

Como en todos los sitios, los nódulos linfáticos de la corteza se llaman nódulos primarios si están compuestos principalmente por linfocitos pequeños, y nódulos secundarios si poseen un centro germinativo. Los nódulos linfáticos se encuentran en la parte externa de la corteza, denominada **corteza superficial (nodular)** (lámina 37, pág. 519). La porción de la corteza entre la médula y la corteza superficial está libre de nódulos y se denomina **corteza profunda (paracorteza)**. Esta región contiene la mayoría de los linfocitos T en el ganglio linfático (fig. 14-22a). Debido a su dependencia del timo, la timectomía perinatal en los animales impide el buen desarrollo de la corteza profunda. Por este motivo, la corteza profunda también se denomina **corteza dependiente del timo**.

La médula del ganglio linfático está compuesta por cordones medulares y senos medulares.

La **médula**, la porción interna del ganglio linfático, está compuesta por cordones de tejido linfático separados por senos linfáticos denominados **senos medulares**. Como ya se describió, una red de células reticulares y fibras atraviesa los cordones medulares y los senos medulares, y sirve como un armazón del parénquima. Además de las células reticulares, los **cordones medulares** contienen linfocitos (en su mayor parte linfocitos B), macrófagos, células dendríticas y **células plasmáticas** (fig. 14-22b). Los senos medulares convergen cerca del hilio, donde desembocan en los vasos linfáticos eferentes.

La filtración de la linfa en el ganglio linfático ocurre dentro de una red de conductos linfáticos interconectados llamados *senos*.

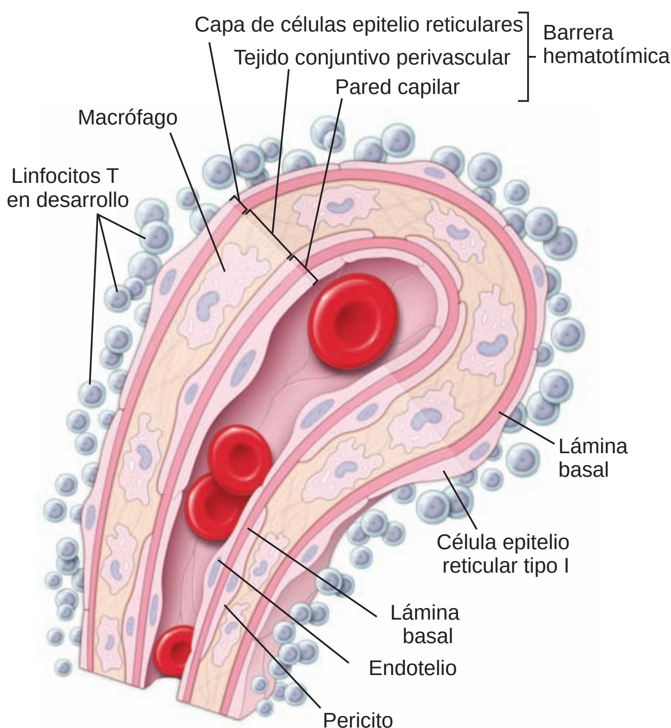


FIGURA 14-27 ▲ Diagrama esquemático de la barrera hematotímica. La barrera hematotímica está compuesta por tres elementos principales: (1) el endotelio capilar y su lámina basal, (2) el tejido conjuntivo perivascular que contiene macrófagos y (3) células epitelio reticulares tipo I con su lámina basal. El tejido conjuntivo perivascular está encerrado entre la lámina basal de las células epitelio reticulares y la lámina basal de las células endoteliales. Estas capas proporcionan la protección necesaria a los linfocitos T inmaduros en proceso de desarrollo y los separan de los linfocitos maduros inmunocompetentes que circulan en el torrente sanguíneo.

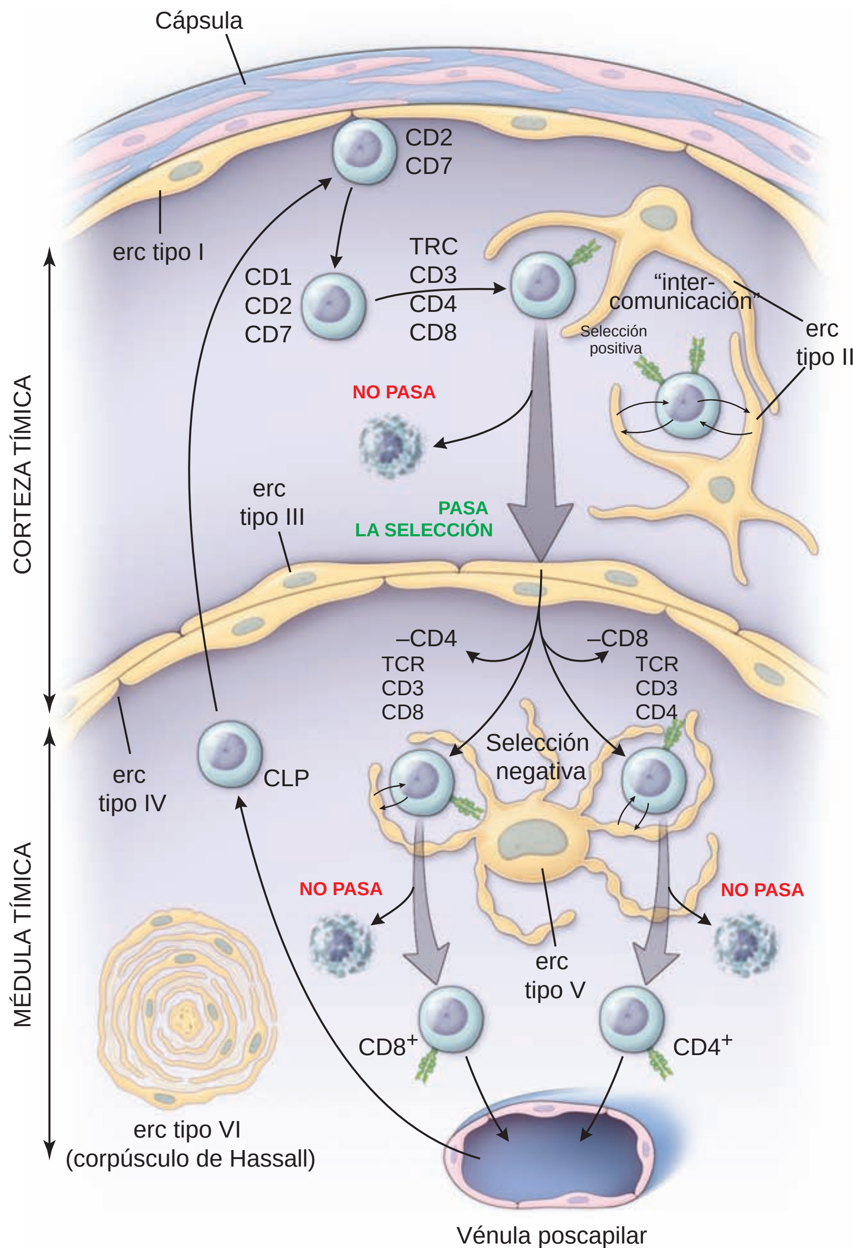


FIGURA 14-28 ▲ Diagrama esquemático de las etapas principales en la educación tímica. El proceso de maduración y diferenciación de las células madre linfáticas multipotenciales *(CFU-L)* en linfocitos T inmunocompetentes, se logra por la expresión y la desaparición de antígenos CD superficiales específicos. Las células madre CFU-L entran en la médula del timo a través de una vénula poscapilar y después migran hacia la periferia del lobulillo tímico. La presencia de moléculas CD2 y CD7 en la superficie celular, indica una etapa inicial de la diferenciación. A esto le sigue la expresión de la molécula CD1, que señala la etapa intermedia de la diferenciación del linfocito T. A medida que la maduración progresa, las células expresan las moléculas TCR, CD3, CD4 y CD8. Ahora, las células epitelio reticulares *(erc)* tipo I y tipo III les presentan a estos linfocitos antígenos propios y extraños. Si el linfocito reconoce las moléculas MCH propias y los antígenos propios o extraños, entonces sobrevivirá al proceso de selección (selección positiva); si no lo hace, morirá. Las células que pasan la prueba de selección positiva abandonan la corteza y entran en la médula. Aquí sufren otro proceso de selección, en el cual los linfocitos programados para actuar contra antígenos propios presentados por la molécula MHC propia son eliminados (selección negativa). Las células que sobreviven a esta selección luego se tornan o linfocitos T CD8^{+} citotóxicos o linfocitos T CD4^{+} cooperadores. Estas células ahora están listas para actuar en la respuesta inmunitaria; abandonan el timo desde la médula y entran en la circulación sanguínea. Sustancias hormonales secretadas por las células epitelio reticulares (de Hassall) promueven el proceso de la educación tímica. Obsérvese la distribución de los seis tipos de células epitelio reticulares.

En el ganglio linfático hay tres tipos de **conductos linfáticos** llamados *senos*. Justo debajo de la cápsula del ganglio linfático hay un seno interpuesto entre la cápsula y los linfocitos corticales denominado **seno subcapsular (cortical)** (lámina 38,_pág. 521). Los vasos linfáticos aferentes drenan la linfa hacia este seno. Los **senos trabeculares**, que se originan a partir de los senos subcapsulares, se extienden a través de la corteza a lo largo de la trabécula y desembocan en los **senos medulares**. Los linfocitos y los macrófagos, o sus evaginaciones, van y vienen con facilidad entre los senos linfáticos y el parénquima del ganglio. Los senos tienen un revestimiento de endotelio que es continuo donde está en contigüidad directa con el tejido conjuntivo de la cápsula o trabécula, pero discontinuo donde enfrenta el parénquima linfático. Si bien un macrófago puede residir en el parénquima linfático, con frecuencia envía pseudópodos (evaginaciones citoplasmáticas largas) hacia el seno a través de estas discontinuidades endoteliales. Estos pseudópodos vigilan la linfa a medida que se filtra a través del seno.

Los **senos linfáticos** no son espacios abiertos, como lo son los senos sanguíneos. En particular en la médula, las evaginaciones de los macrófagos junto con las fibras reticulares rodeadas por evaginaciones de las células reticulares, atraviesan la luz del seno y forman una malla entrecruzada que retarda el flujo libre de la linfa y mejora su filtración. El material antigénico y las células transformadas del cáncer metastásico son atrapados por este filtro mecánico y después fagocitados por los macrófagos. En el cáncer metastásico, el sistema puede ser superado en su eficacia por una cantidad excesiva de células cancerosas que fluyen a través de los senos linfáticos. Como resultado de esto, las células pueden establecer un nuevo foco de metástasis en el ganglio linfático.

Las vénulas de endotelio alto (HEV) especializadas son el sitio de absorción de líquidos y la entrada de los linfocitos circulantes en el ganglio linfático.

Además de la linfa, los linfocitos también circulan a través de los ganglios linfáticos. Si bien algunos linfocitos entran a los

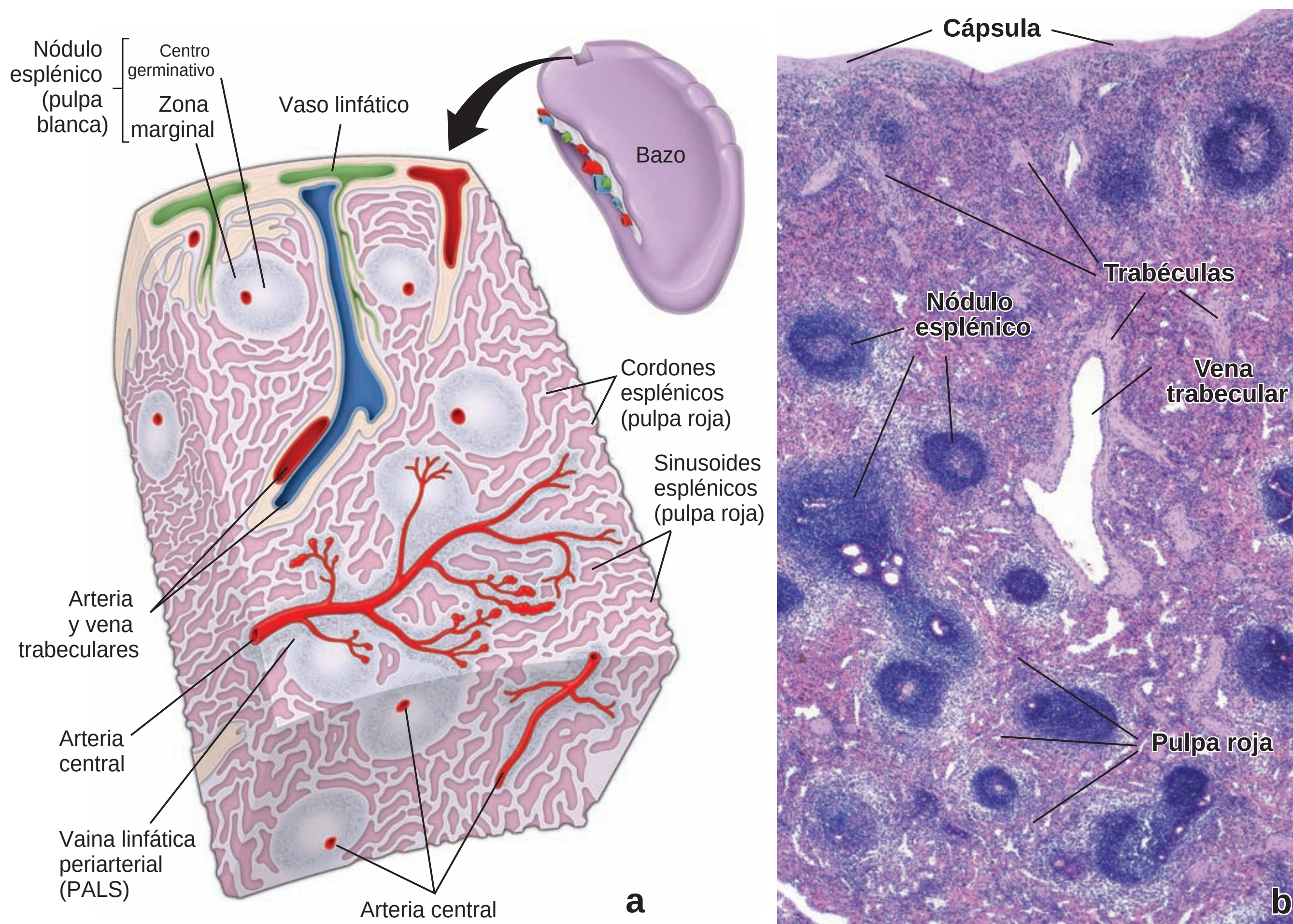


FIGURA 14-29 ▲ Diagrama esquemático y fotomicrografía de la estructura esplénica. a. El parénquima esplénico se divide en pulpa blanca y pulpa roja. La pulpa blanca consiste en una masa cilíndrica de linfocitos dispuestos alrededor de una arteria central para formar la vaina linfática periarterial (PALS). Los nódulos esplénicos aparecen en toda la longitud de la PALS. Cuando se observa un corte transversal de una parte de la vaina que contiene un nódulo, la arteria central tiene una ubicación excéntrica dentro de la masa linfática. La pulpa roja consiste en los sinusoides esplénicos rodeados por los cordones esplénicos (cordones de Billroth). Alrededor del bazo hay una cápsula desde donde parten los cordones que se introducen en el parénquima del órgano. Tanto la cápsula como los cordones tienen aspecto de tejido conjuntivo denso infiltrado por numerosos miofibroblastos. Los vasos sanguíneos atraviesan la cápsula y los cordones en su trayecto hacia y desde el parénquima. Los vasos linfáticos se originan en la pulpa blanca cerca de los cordones. **b.** Esta fotomicrografía de bajo aumento del bazo revela los mismos componentes mostrados en el dibujo previo. Obsérvese la cápsula con varias trabéculas que se proyectan dentro del parénquima esplénico. En el *centro,* hay una trabécula que contiene una vena trabecular a través de la cual la sangre abandona el órgano. La pulpa roja constituye la mayor parte del tejido esplénico. La pulpa blanca contiene tejido linfático que sigue a la arteria central y la envuelve (vaina). Las expansiones de la pulpa blanca originan los nódulos esplénicos. 45 X.

ganglios a través de vasos linfáticos aferentes como componentes de la linfa, la mayor parte (cerca del 90 %) entra al ganglio a través de las paredes de las vénulas poscapilares ubicadas en la corteza profunda (v. fig. 14-21 y lámina 38, pág. 521). Dado que las vénulas poscapilares están revestidas por células endoteliales cubicas o cilíndricas, se las conoce como **vénulas de endotelio alto** (**HEV**; fig. 14-23). Las células de las HEV cumplen una función importante en la circulación y concentración de la linfa porque transportan directamente hacia el torrente sanguíneo alrededor del 35 % del líquido y electrolitos que entran a través de los vasos linfáticos aferentes. Las células de las HEV expresan una alta concentración de conductos acuosos (moléculas de acuaporina-1 [AQP1]). La reabsorción rápida del líquido intersticial hacia la sangre a través de los conductos acuosos hace que la linfa que entra a través de los vasos linfáticos aferentes sea atraída hacia la corteza profunda mediante el mecanismo de arrastre del disolvente.

Estas células endoteliales especializadas también poseen receptores para linfocitos estimulados por antígenos. Le envían la señal a los linfocitos para que abandonen la circulación y migren hacia el ganglio linfático. Tanto los linfocitos B como los linfocitos T abandonan el torrente sanguíneo a través de las HEV, cuyo endotelio atraviesan por diapédesis, es decir, mediante la migración entre las células endoteliales, de modo similar al que se describe para los neutrófilos (v. fig. 10-9, pág. 301). Los linfocitos T permanecen en la corteza profunda dependiente del timo y los linfocitos B migran a la corteza nodular (v. fig. 14-22). La mayoría de los linfocitos abandonan el ganglio linfático entrando en los senos linfáticos desde los cuales fluyen hacia un vaso linfático eferente. En la tabla 14-4 se reseñan las características específicas de los ganglios linfáticos en comparación con otros órganos linfáticos principales.

El ganglio linfático es un sitio importante para la fagocitosis y el inicio de las respuestas inmunitarias.

CUADRO 14-4 Correlación clínica: linfadenitis reactiva (inflamatoria)

La **linfadenitis reactiva (inflamatoria)** hace referencia al agrandamiento de los ganglios linfáticos que suele ser secundario a infecciones bacterianas y microbianas. Los ganglios linfáticos aumentan de tamaño debido al edema y la hiperplasia de los nódulos linfáticos y sus componentes celulares (fig. C14-4.1). Entre ellos se encuentran los linfocitos B, los linfocitos T, los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos. Además, también es prominente la infiltración de los senos linfáticos por neutrófilos. En las infecciones bacterianas graves, la linfadenitis puede acompañarse de linfangitis, una inflamación de vasos linfáticos aferentes que transportan la linfa hacia infectada los ganglios linfáticos regionales. Los vasos linfáticos inflamados pueden ser visibles como estrías rojas bajo la piel de la región de drenaje linfático afectada.

Los síntomas comunes de la linfadenitis aguda consisten en ganglios linfáticos inflamados (adenomegalia) que son dolorosos a la palpación, hipertermia, escalofríos, pérdida de apetito, taquicardia y debilidad general. Los ganglios linfáticos suelen ser palpables y dolorosos al tacto y la piel que los cubre se presenta eritomatosa (enrojecida). En los casos graves de necrosis supurada (necrosis con formación de pus), puede desarrollarse una fistula (abertura artificial) que permite el drenaje del pus desde el nódulo linfático agrandado hacia la superficie.

Los organismos microbianos más comunes causantes de linfadenitis son los estreptococos y los estafilococos. Otros organismos menos comunes son los virus (como en la mononucleosis o la rubéola), los protozoos, las rickettsias, los hongos y el bacilo de la tuberculosis. Las amigdalitis, las infecciones originadas en los dientes y la faringitis bacteriana (dolor de garganta) son las causas más comunes de linfadenitis en la región del cuello. La linfadenopatía generalizada es típica de la artritis reumatoidea y se detecta como signo precoz de la infección por VIH. En la linfadenitis crónica, los ganglios linfáticos están agrandados, pero su palpación no es dolorosa.

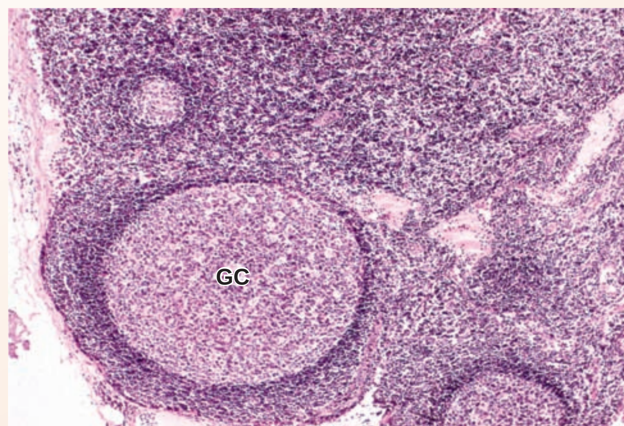


FIGURA C14-4.1 ▲ Microfotografía de un ganglio linfático con linfadenitis reactiva. Corte a través de la corteza superficial de un ganglio linfático que muestra un centro germinativo hiperplásico *(GC)*, que se proyecta hacia la cápsula de tejido conjuntivo. Las mayor parte de las células de tinción pálida que ocupan el centro germinativo corresponde a linfocitos B y macrófagos; la acumulación de linfocitos T forma una región de manto o corona bien definida que rodea el centro germinativo. 120X. (Reproducido con autorización de Schwarting R, McKenzie S, Rubin R. *Hematopathology*. En: Rubin R, Strayer DS [eds]: Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008.)

La fagocitosis de partículas realizada por células fagocíticas dentro de los ganglios linfáticos es un paso importante en el inicio de una respuesta inmunitaria. Laacumulación física de microorganismos y partículas transportados por la linfa y la fagocitosis de estos materiales contribuyen a concentrar el antígeno, lo cual mejora su presentación a los linfocitos. Los antígenos transportados en la linfa se filtran a través de los senos y penetran los nódulos linfáticos para iniciar la respuesta inmunitaria. Algunos antígenos quedan atrapados en la superficie de las células dendríticas foliculares, mientras que otros son procesados por los macrófagos, las células dendríticas y los linfocitos B, lo que conduce a la activación y la **diferenciación de linfocitos B** en **células plasmáticas** productoras de anticuerpos y linfocitos B de memoria.

Las **células plasmáticas** migran a continuación hacia los cordones medulares, donde sintetizan anticuerpos específicos y los liberan en la linfa que fluye a través de los senos. Las **células plasmáticas** representan del 1 % al 3 % de las células en los nódulos linfáticos en reposo. Su cantidad aumenta drásticamente durante una respuesta inmunitaria, con lo cual se incrementa la cantidad de inmunoglobulinas en circulación. Los **linfocitos B de memoria** pueden abandonar los ganglios linfáticos y circular hacia varias regiones a lo largo del organismo, donde pueden proliferar en respuesta a la exposición posterior a su antígeno específico. La presencia de linfocitos de memoria en varios sitios de todo el cuerpo, asegura una respuesta más rápida a un antígeno, la respuesta secundaria.

Los ganglios linfáticos en los que los linfocitos se encuentran respondiendo a antígenos, con frecuencia aumentan de tamaño, lo que es un reflejo de la formación de centros germinativos y de la proliferación de linfocitos. Este fenómeno se observa con frecuencia en los ganglios linfáticos del cuello en respuesta a una infección nasal y orofaríngea y en las regiones axilar e inguinal debido a una infección en las extremidades. La **linfadenitis**, un agrandamiento reactivo (inflamatorio) del ganglio linfático, es una complicación común de las infecciones microbianas. Estos ganglios linfáticos agrandados suelen denominarse **glándulas inflamadas** (v. cuadro 14-4).

Timo

El timo es un órgano linfoepitelial localizado en el mediastino superior.

El **timo** es un órgano bilobulado localizado en el mediastino superior, anterior al corazón y los grandes vasos. Se desarrolla bilateralmente a partir de la tercera (algunas veces la cuarta) bolsa faríngea (orofaríngea). Durante el desarrollo embriona-

Cerrada
Abierta
a

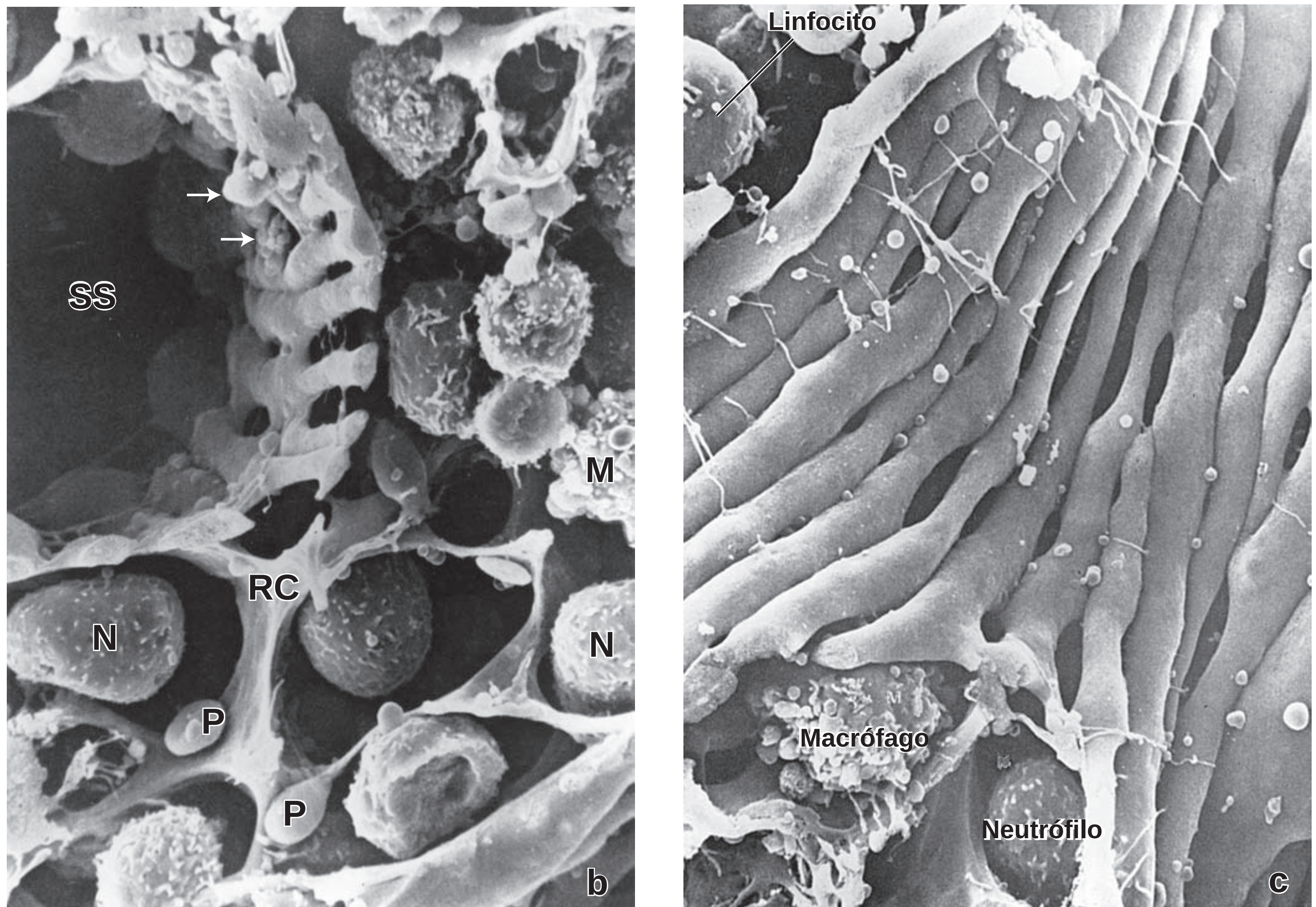


FIGURA 14-30 ▲ Estructura del sinusoide esplénico y del cordón esplénico. a. Esta fotomicrografía electrónica de barrido muestra un corte transversal del sinusoide esplénico *(SS)*, en el que se ve la estructura reticular de su pared. A través de las múltiples aberturas en la pared, las evaginaciones de los macrófagos *(flechas)* se introducen en la luz sinusoidal. En el resto de la fotomicrografía aparecen las evaginaciones lisas características de las células reticulares *(RC)*. Los espacios que hay en este armazón de células reticulares contienen neutrófilos *(N)*, macrófagos *(M)*, y plaquetas *(P)*. 4 400 X. **b.** Diagrama esquemático de una reconstrucción de la estructura del sinusoide esplénico. Obsérvese la dirección del flujo sanguíneo en las circulaciones abiertas y cerradas. **c.** Microfotografía electrónica de barrido del sinusoide esplénico, que muestra la arquitectura de la pared sinusoidal vista desde la luz del vaso. Las células endoteliales bastoniformes transcurren paralelas y se conectan entre sí a intervalos por evaginaciones laterales. En el *ángulo inferior derecho* se muestra la tumefacción nuclear. También son visibles algunos de los extremos aguzados de las células endoteliales bastoniformes. El macrófago, el neutrófilo y el linfocito están fuera del sinusoide. 5 300 X. (Reproducido con autorización de Fujita T, Tanaka K, Tokunga J. SEM *Atlas of Cells and Tissues*. Tokyo: Igaku-Shoin, 1981).

rio, el epitelio se invagina y el rudimento tímico crece caudalmente como una proyección tubular del epitelio endodérmico en el mediastino del tórax. El extremo en avance prolifera y finalmente se desconecta del epitelio branquial. Las **células progenitoras linfoides comunes (CLP)** de la médula ósea, cuyo destino es desarrollarse en linfocitos T inmunocompetentes, invaden el rudimento epitelial y ocupan espacios entre las células epiteliales, de tal modo que el timo se transforma en un órgano linfoepitelial.

El timo está completamente formado y funcional al momento del nacimiento. Se mantiene como un órgano grande hasta el tiempo de la pubertad, donde la diferenciación y proliferación de linfocitos T se reduce y la mayor parte del tejido linfático es reemplazado por tejido adiposo (involución). El órgano puede ser reestimulado en situaciones que demandan una rápida proliferación de linfocitos T.

Arquitectura general del timo

El timo está rodeado por tejido conjuntivo que lo divide en lobulillos tímicos.

El timo posee una delgada **cápsula** de tejido conjuntivo desde donde se extienden los **cordones** hacia el parénquima del órgano. La cápsula y los cordones contienen vasos sanguíneos, vasos linfáticos eferentes (pero no aferentes) y nervios. Además de las fibras de colágeno y los fibroblastos, el tejido conjuntivo del timo contiene una cantidad variable de **células plasmáticas**, granulocitos, linfocitos, mastocitos, células adiposas y macrófagos.

Los cordones establecen dominios en el timo llamados **lobulillos tímicos.** En realidad no son verdaderos lóbulos sino casquetes corticales sobre porciones de tejido medular interno, muy retorcido pero continuo (fig. 14-24 y lámina 41, pág. 527). En algunos planos de corte, la disposición “lobular” del casquete cortical y del tejido medular determina que se vean semejantes a un nódulo linfático con un centro germinativo, lo cual suele confundir a los estudiantes. Otras características morfológicas (que se describen más adelante) permiten la identificación positiva del timo en los cortes histológicos.

El parénquima tímico contiene linfocitos T en desarrollo en una malla extensa formada por células epitelio reticulares.

La porción externa del parénquima, **corteza tímica**, es muy basófila en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) debido a que los linfocitos T en desarrollo están muy juntos con sus núcleos teñidos con intensidad. Estos linfocitos T, también denominados **timocitos**, ocupan espacios dentro de una extensa malla de **células epitelio reticulares** (fig. 14-25). Entre las células corticales también hay macrófagos dispersos. Los linfocitos T en desarrollo derivan de las CLP, las que a su vez se originan en la médula ósea. A medida que progresa el desarrollo en el timo, las células derivadas de las CLP atraviesan una serie de etapas evolutivas que se distinguen por la expresión de diferentes moléculas CD.

Como su nombre lo indica, las células epitelio reticulares tienen características tanto de células epiteliales como de células reticulares. Proveen un armazón o estroma para los linfocitos T en desarrollo; por lo tanto, son los equivalentes de las células reticulares y sus fibras reticulares asociadas en los otros tejidos y órganos linfáticos. Las células de tejido conjuntivo reticular y sus fibras, sin embargo, no están presentes en

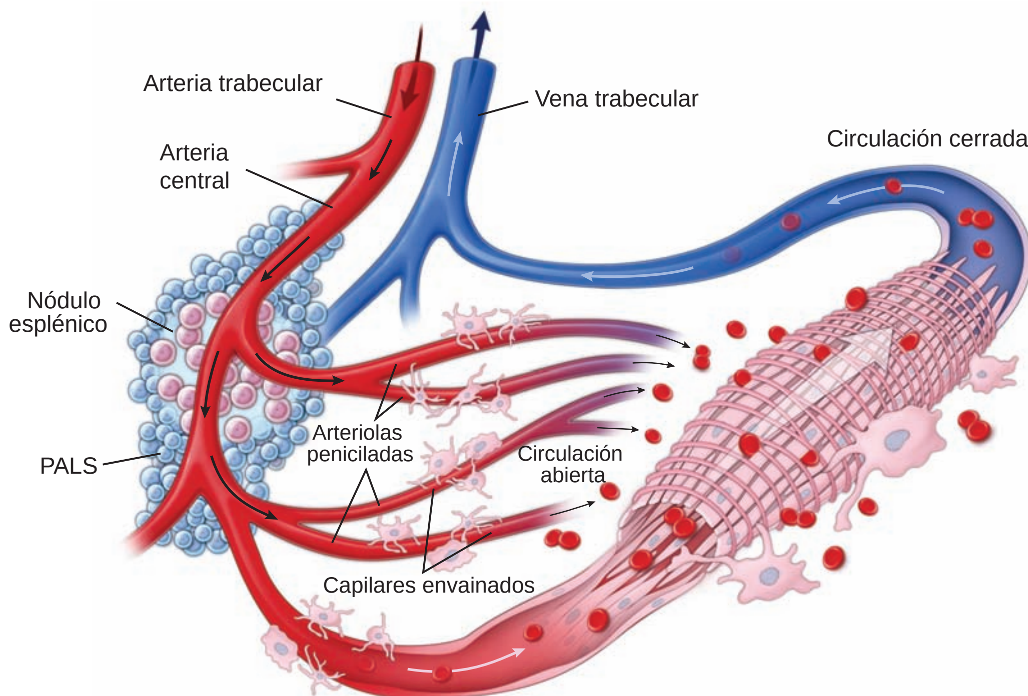


FIGURA 14-31 ▲ Diagrama esquemático de las circulaciones esplénicas abierta y cerrada. En la circulación abierta, que ocurre en los seres humanos, las arteriolas peniciladas desembocan directamente en la malla reticular de los cordones, en lugar de conectarse con los sinusoides esplénicos revestidos de endotelio. La sangre que entra en la pulpa roja se filtra, entonces, a través de los cordones y queda expuesta a los macrófagos que se alojan allí. En la circulación cerrada, que es típica de otras especies, las arteriolas peniciladas desembocan directamente en los sinusoides esplénicos de la pulpa roja. *PALS*, vaina linfática periarterial.

TABLA 14-4 Comparación de los órganos linfáticos principales.

Características	Nódulos linfáticos (BALT, GALT, MALT)	Ganglios linfáticos	Timo	Bazo
Función principal	Vigilancia inmunológica de las membranas mucosas	Filtran la linfa Generan respuestas inmunitarias a los antígenos en la linfa	Desarrolla linfocitos T inmunocompetentes	Filtra la sangre Elimina eritrocitos viejos Genera respuestas inmunitarias a los antígenos circulantes
Cápsula de tejido conjuntivo	No	Sí	Sí	Sí; contiene miofibroblastos
Corteza	No	Sí	Sí	No
Médula	No	Sí	Sí	No
Nódulos linfáticos	Sí	Sí; sólo en la corteza superficial	No	Sí; sólo en la pulpa blanca
Vasos linfáticos aferentes	No	Sí; atraviesan la cápsula	No	No
Vasos linfáticos eferentes	Sí	Sí; abandonan el nódulo en el hilio	Sí (pocos); se originan en el tabique y la cápsula del tejido conjuntivo	Sí; inconspicuos, se originan en la pulpa blanca cerca de los cordones
Vénulas de endotelio alto (HEV))	Sí; en nódulos linfáticos bien establecidos (es decir, amígdalas, apéndice, placas de Peyer)	Sí; asociadas con la corteza profunda	No	No
Rasgos característicos	Tejido linfático difuso con nódulos linfáticos distribuidos en forma aleatoria subyacentes a la superficie epitelial	Presencia de sinusoides linfáticos (subcapsular, trabecular y medular) Malla reticular	Lobulillos tímicos Malla de células epitelio reticulares Corpúsculos de Hassall sólo en la médula	Pulpa blanca con nódulos esplénicos a lo largo de la PALS, que contienen la arteria central Pulpa roja que contiene sinusoides esplénicos, arterias peniciladas, capilares envainados y cordones esplénicos.

BALT, tejido linfático asociado con los bronquios; *GALT*, tejido linfático asociado con los intestinos; *MALT,* tejido linfático asociado con las mucosas; *PALS*, vaina linfática periarterial.

el parénquima tímico. Las células epitelio reticulares exhiben ciertos rasgos característicos del epitelio, como las uniones intercelulares y los filamentos intermedios.

Se reconocen **seis tipos de células epitelio reticulares** según su función: tres tipos en la corteza y tres en la médula. Cada tipo está designado con un número romano. En la corteza, se reconocen los siguientes tipos de células.

- **Células epitelio reticulares tipo I**, que están ubicadas en el límite de la corteza y la cápsula de tejido conjuntivo, así como entre el parénquima cortical y los cordones. También rodean la adventicia de los vasos sanguíneos corticales. En esencia, las células epitelio reticulares tipo I sirven para separar el parénquima tímico del tejido conjuntivo del órgano. Las uniones oclusivas que hay entre estas células son un reflejo de su función como barrera que aísla los linfocitos T en desarrollo del tejido conjuntivo del órgano; es decir, de la cápsula, los cordones y el tejido conjuntivo perivascular.
- **Células epitelio reticulares tipo II**, que se localizan dentro de la corteza. El microscopio electrónico de transmisión (MET) permite ver *macula adherens* (desmosomas) que se unen a las evaginaciones citoplasmáticas largas de las

células adyacentes. El cuerpo celular y las evaginaciones citoplasmáticas contienen abundantes filamentos intermedios. Debido a sus evaginaciones, estas células tienen forma estrellada. Poseen un núcleo grande que se tiñe pálidamente con H&E por su abundante eucromatina. Esta característica nuclear permite la fácil identificación de la célula en los preparados para el microscopio óptico. Las células tipo II compartimentalizan la corteza en regiones aisladas para los linfocitos T en desarrollo. A diferencia de lo que ocurre con las células tipo I, las células tipo II expresan moléculas MHC I y MHC II, que participan en la educación de los timocitos.

- **Células epitelio reticulares tipo III**, que están ubicadas en el límite entre la corteza y la médula. El MET permite detectar las uniones oclusivas entre las evaginaciones citoplasmáticas laminares de las células contiguas. Al igual que las células tipo I, las células epitelio reticulares tipo III crean una barrera funcional, en este caso, entre la corteza y la médula. Como las células tipo II, poseen moléculas MHC I y MHC II.
- **Macrófagos**, que están dentro de la corteza tímica y son responsables de la fagocitosis de los linfocitos T que no cumplen con las exigencias de la educación tímica. Estos linfocitos T están programados para morir antes de abandonar la corteza. Alrededor del 98 % de los linfocitos T sufre apoptosis y después es fagocitado por los macrófagos. Los macrófagos en la corteza son difíciles de identificar en los preparados teñidos con H&E. Sin embargo, la reacción de ácido periódico-reactivo de Schiff (PAS) los define con facilidad porque tiñe sus numerosos lisosomas grandes. A causa de esta propiedad tintorial, se dice que los macrófagos son **PAS positivos**.

Si bien las células epitelio reticulares de la corteza tímica desempeñan un papel importante en el desarrollo de los linfocitos T inmunocompetentes, datos recientes indican que los linfocitos T en las diferentes etapas de la diferenciación, controlan la microarquitectura de las células epitelio reticulares tímicas, un fenómeno denominado **intercomunicación**. Por consiguiente, los linfocitos en desarrollo y las células epitelio reticulares influyen unas sobre otras durante el desarrollo de los linfocitos T.

Los corpúsculos tímicos o de Hassall (que derivan de las células epitelio reticulares tipo IV) son una característica distintiva de la médula del timo.

La **médula tímica**, la porción interna del parénquima, contiene gran cantidad de células epitelio reticulares y linfocitos T agrupados en forma laxa (v. fig. 14-25).

La médula se tiñe con menos intensidad que la corteza porque, como en los centros germinativos de los nódulos linfáticos, contiene principalmente linfocitos grandes. Estos linfocitos tienen núcleos pálidos y cuantitativamente más citoplasma que los linfocitos pequeños. Al igual que la corteza, la médula también contiene tres tipos de células epitelio reticulares:

- **Células epitelio reticulares tipo IV**, que están localizadas entre la corteza y la médula cerca de las células tipo III. Poseen evaginaciones laminares con uniones oclusivas entre células adyacentes, así como entre ellas y las células tipo III. En cooperación con las células tipo III, crean la barrera a la altura de la unión corticomedular.
- **Células epitelio reticulares tipo V**, que se distribuyen por toda la médula. Al igual que las células tipo II localizadas en la corteza, las evaginaciones de las células adyacentes están unidas por desmosomas para proporcionar el armazón celular de la médula y para compartimentalizar grupos de linfocitos. Sus núcleos presentan un marcado contraste con los núcleos de linfocitos que se tiñen con gran intensidad.
- **Células epitelio reticulares tipo VI**, forman el rasgo más característico de la médula tímica, los **corpúsculos tímicos (de Hassall)** (fig. 14-26 y lámina 41, pág. 527). Los corpúsculos tímicos son masas aisladas de células epitelio reticulares tipo VI muy juntas, dispuestas en forma concéntrica, que exhiben núcleos aplanados. Los estudios de estas células realizados con el MET revelan **gránulos de queratohialina**, haces de filamentos intermedios e inclusiones lipídicas en el citoplasma. Las células están unidas por desmosomas. El centro de un corpúsculo tímico puede presentar indicios de cornificación, un rasgo que no es una sorpresa dado que estas células derivan del epitelio orofaríngeo. Los corpúsculos tímicos son componentes multicelulares activos desde el punto de vista funcional, distintos desde el punto de vista antigénico y exclusivos de la médula. Si bien su función no se comprende por completo, se cree que los corpúsculos tímicos producen interleucinas (IL-4 e IL-7) que actúan en la diferenciación y la educación de los linfocitos T en el timo.

Los vasos sanguíneos abandonan los cordones para ingresar en el parénquima del timo. Normalmente, los vasos sanguíneos entran en la médula desde las partes más profundas de los cordones y llevan consigo una vaina de tejido conjuntivo. Esta vaina de tejido conjuntivo perivascular tiene un espesor variable. Es más gruesa alrededor de los vasos de mayor calibre y se afina gradualmente alrededor de los vasos más pequeños. Donde es gruesa contiene fibras reticulares, fibroblastos, macrófagos, **células plasmáticas** y otras células halladas en el tejido conjuntivo laxo; donde es delgada, puede contener sólo fibras reticulares y fibroblastos ocasionales. Los rasgos específicos del timo en comparación con otros órganos linfáticos principales se resumen en la tabla 14-14.

Barrera hematotímica y educación de los linfocitos T

La barrera hematotímica protege a los linfocitos en desarrollo en el timo de la exposición a los antígenos.

A los linfocitos que alcanzan la corteza tímica se les impide el contacto con antígenos por medio de una barrera física denominada **barrera hematotímica** (fig. 14-27). Los siguientes componentes constituyen la barrera hematotímica entre los linfocitos T y la luz de los vasos sanguíneos corticales, desde la luz vascular hacia afuera:

- El **endotelio** que reviste la pared capilar es del tipo continuo con uniones oclusivas. Es muy impermeable a las macromoléculas y se considera un componente estructural importante de la barrera en el parénquima cortical. La **lámina basal** sub-

yacente de las células endoteliales y los **pericitos** ocasionales son parte de la pared capilar.

- Los **macrófagos** que están en el tejido conjuntivo perivascular circundante, pueden fagocitar las moléculas antigénicas que escapan de la luz capilar hacia el parénquima cortical.
- Las **células epitelio reticulares tipo I** con sus uniones oclusivas proveen protección adicional a los linfocitos T en desarrollo. Las células epitelio reticulares rodean la pared capilar en la corteza y, junto con su lámina basal, representan otro componente estructural importante de la barrera hematotímica.

El timo es el sitio de la educación de los linfocitos T.

Durante la vida fetal, el timo está poblado por células madre linfoides multipotenciales que provienen de la médula ósea y están destinados a convertirse en linfocitos T inmunocompetentes. La maduración y diferenciación de las células madre en linfocitos T inmunocompetentes se denomina **educación tímica** (fig. 14-28). Este proceso se caracteriza por la expresión y la desaparición de moléculas CD superficiales específicas.

La expresión de las moléculas CD2 y CD7 en la superficie de los linfocitos T indica una **etapa inicial (etapa negativa doble) de la diferenciación.** El término *negativo doble* hace referencia a la falta de moléculas CD4 y CD8. A esta etapa inicial le sigue la expresión de la molécula CD1, que indica la etapa intermedia de la diferenciación de los linfocitos T. A medida que la maduración progresa, los linfocitos T expresan TCR, CD3, y las moléculas CD4 y CD8. Esta es la **etapa doble positiva** de la diferenciación de linfocitos T. A continuación, las células epitelio reticulares tipo II y tipo III les presentan a los linfocitos los antígenos propios y extraños. Si el linfocito reconoce moléculas MHC propias y antígenos propios y extraños sobrevivirá, un proceso que se conoce como **selección positiva**. Si no lo hace, la célula morirá. Las células que pasan la prueba de selección positiva abandonan la corteza e ingresan en la médula. Aquí, son sometidas a otro proceso de selección en el cual los linfocitos que reconocen el antígeno propio presentado por las moléculas MHC son eliminados, un proceso que se denomina **selección negativa.** Las células que sobreviven se convierten en linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos (al perder CD4 y retener CD8) o linfocitos T $CD4^+$ cooperadores (al perder CD8 y retener CD4). Esta etapa recibe el nombre de etapa positiva simple de la diferenciación de los linfocitos T. Ahora los linfocitos abandonan el timo al pasar desde la médula hacia la circulación sanguínea. El proceso de educación tímica es promovido por sustancias secretadas por las células epitelio reticulares, entre las que se encuentran las interleucinas (IL-4 e IL-7), factores estimulantes de colonias e interferón γ.

Bazo

El bazo tiene el tamaño aproximado de un puño cerrado y es el órgano linfático más grande. Se ubica en el cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal y tiene una irrigación sanguínea abundante.

El bazo filtra sangre y reacciona inmunitariamente a los antígenos transportados por ella.

El **bazo** posee funciones de filtración morfológica e inmunitaria. Además de una gran cantidad de linfocitos, contiene espacios o conductos vasculares especializados, una malla de células reticulares y fibras reticulares, y un suministro abundante de macrófagos y células dendríticas. Estos componentes permiten que el bazo controle la sangre desde el punto de vista inmunitario, del mismo modo que los macrófagos y las células dendríticas de los ganglios linfáticos vigilan la linfa.

El bazo está rodeado por una **cápsula** de tejido conjuntivo denso desde la cual los **cordones** se extienden hacia el parénquima del órgano (fig. 14-29). El tejido conjuntivo de la cápsula y de los cordones contiene **miofibroblastos**. Estas células contráctiles también producen las fibras extracelulares del tejido conjuntivo. En muchos mamíferos, el bazo almacena grandes volúmenes de eritrocitos como reserva. En estas especies, la contracción en la cápsula y en los cordones contribuye a la liberación de los eritrocitos almacenados hacia la circulación sistémica. El bazo humano normalmente retiene poca cantidad de sangre, pero tiene la capacidad de contraerse por acción de las células contráctiles capsulares y trabeculares.

El **hilio**, ubicado en la superficie medial del bazo, es el sitio por donde pasan la arteria y la vena esplénicas, los nervios y los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos se originan en la pulpa blanca cerca de los cordones y constituyen una vía por la cual los linfocitos abandonan el bazo.

La mayor parte del bazo consiste en pulpa esplénica. Desde los puntos de vista funcional y morfológico, la pulpa esplénica puede dividirse en dos regiones: **la pulpa blanca** y **la pulpa roja**, según el color de cada una en el estado fresco. En el corte, la pulpa blanca aparece como regiones blanco grisáceas circulares o alargadas rodeadas por la pulpa roja.

La pulpa blanca está compuesta por una gruesa acumulación de linfocitos alrededor de una arteria.

La **pulpa blanca** está compuesta por tejido linfático, en su mayor parte linfocitos. En los cortes teñidos con H&E, la pulpa blanca aparece basófila debido a la heterocromatina densa en los núcleos de los numerosos linfocitos (lámina 39, pág. 523). Las ramas de la arteria esplénica atraviesan la cápsula y los cordones del bazo, para introducirse en la pulpa blanca. Dentro de la pulpa blanca, la rama de la arteria esplénica se denomina **arteria central.** Los linfocitos que se aglomeran alrededor de la arteria central constituyen la **vaina linfática periarterial (PALS)**. La PALS tiene una configuración más o menos cilíndrica que se ajusta al trayecto de la arteria central. En los cortes transversales, la PALS presenta un aspecto circular y puede parecerse a un **nódulo linfático**. La presencia de la arteria central, sin embargo, distingue la PALS de los nódulos linfáticos típicos encontrados en otros sitios. En la PALS, los nódulos aparecen como expansiones focalizadas y desplazan la arteria central, de manera que ésta ocupa una posición excéntrica en lugar de central.

Los nódulos son el territorio de los linfocitos B; otros linfocitos de la PALS son principalmente linfocitos T que rodean los nódulos. Por lo tanto, la PALS puede considerarse una región dependiente del timo, como la corteza profunda del ganglio linfático. Los nódulos suelen contener centros germinativos que, como en otros tejidos linfáticos, se desarrollan a medida que los linfocitos B proliferan después de su activación. En los seres humanos, los centros germinati-

vos se desarrollan dentro de las 24 h siguientes a la exposición a un antígeno y pueden tornarse grandes en extremo y visibles a simple vista. Estos nódulos grandes se denominan **nódulos esplénicos** o corpúsculos de Malpighi (pero no deben confundirse con los corpúsculos renales, que tienen el mismo nombre).

La pulpa roja contiene una gran cantidad de eritrocitos, a los que filtra y degrada.

La **pulpa roja** es de color rojo tanto en el estado fresco como en los preparados histológicos, debido a que contiene una gran cantidad de eritrocitos (lámina 40, pág. 525). En esencia, la pulpa roja está compuesta por **sinusoides esplénicos** separados por los **cordones esplénicos** (cordones de Billroth). Los cordones esplénicos están compuestos por la ya conocida malla laxa de células reticulares y fibras reticulares, que contienen moléculas de colágeno tipo III y tipo V. Dentro de la malla reticular de los cordones esplénicos, hay abundancia de eritrocitos, macrófagos, linfocitos, células dendríticas, **células plasmáticas** y granulocitos. Los macrófagos esplénicos fagocitan los eritrocitos dañados. El hierro de los eritrocitos destruidos se utiliza en la formación de nuevos eritrocitos; los macrófagos esplénicos comienzan el proceso de degradación de hemoglobina y el reciclaje del hierro. Los megacariocitos también están presentes en ciertas especies, como roedores y gatos, pero no en seres humanos, excepto durante la vida fetal. Las características específicas del bazo, en comparación con otros órganos linfáticos importantes, se reseñan en la tabla 14-4.

Los senos esplénicos o venosos son vasos sinusoidales especiales revestidos por células endoteliales con forma de bastón.

Las **células endoteliales** que revisten los sinusoides esplénicos son muy largas. Su eje longitudinal corre paralelo a la dirección del vaso (fig. 14-30). Existen pocos puntos de contacto entre las células adyacentes, por lo que se producen espacios intercelulares prominentes. Estos espacios permiten que los eritrocitos entren y salgan de los sinusoides con facilidad. Las evaginaciones de los macrófagos se extienden entre las células endoteliales y dentro de la luz sinusoidal para detectar antígenos extraños en la sangre circulante.

Los sinusoides carecen de una lámina basal continua. Las **bandas anulares de material de lámina basal** se enlazan alrededor de la parte externa del sinusoide como si fueran los anillos metálicos que sostienen unidas las duelas de un barril. Estas bandas forman ángulos rectos con respecto a los ejes longitudinales de las células endoteliales. Este material se tiñe con impregnaciones argénticas o con la reacción de PAS (lámina 40, pág. 525). En la pared de los sinusoides esplénicos no hay células de músculo liso ni pericitos. Las evaginaciones de las células reticulares pueden extenderse hacia la superficie basal de las células endoteliales y es probable que estén asociadas con las fibras reticulares que parecen mezclarse con los anillos perisinusoidales de la lámina basal. La sangre llena tanto los sinusoides como los cordones de la pulpa roja y con frecuencia oculta las estructuras subyacentes, lo que dificulta la distinción entre los cordones y los sinusoides en los cortes histológicos.

La circulación dentro de la pulpa roja permite que los macrófagos detecten antígenos en la sangre.

Las ramas de la arteria esplénica se introducen en la pulpa blanca desde ls cordones. La **arteria central** emite ramas hacia la pulpa blanca y hacia los sinusoides de su periferia denominados **sinusoides marginales** (v. fig. 14-29). La arteria central continúa hacia la pulpa roja, donde se ramifica en varias arteriolas bastante rectas llamadas **arteriolas peniciladas**. Estas arteriolas terminan por convertirse en capilares arteriales. Algunos capilares arteriales están rodeados por acumulaciones de macrófagos y, por lo tanto, se denominan **capilares envainados**. Los capilares envainados, entonces, terminan directamente en la malla reticular de los cordones esplénicos en lugar de conectarse con los sinusoides esplénicos revestidos de endotelio. La sangre que entra en la pulpa roja de esta manera se filtra a través de los cordones y queda expuesta a sus macrófagos antes de retornar a la circulación, colándose a través de las paredes de los sinusoides esplénicos (fig. 14-31). Este tipo de circulación se denomina **circulación abierta** y es la única vía por la cual la sangre retorna a la circulación venosa en los seres humanos. En otras especies, como ratas y perros, parte de la sangre de los capilares envainados pasa directamente a los sinusoides esplénicos de la pulpa roja. Este tipo de circulación se conoce como **circulación cerrada**.

La circulación abierta expone la sangre en forma más eficiente a los macrófagos de la pulpa roja. Las fotomicrografías electrónicas de transmisión y de barrido suelen mostrar eritrocitos en tránsito a través del endotelio sinusoidal que, según se presume, están reingresando en el sistema vascular desde los cordones de la pulpa roja. La sangre recogida en los sinusoides drena en las tributarias de las venas trabeculares, que después convergen en venas más grandes y, finalmente, abandonan el bazo a través de la vena esplénica. La vena esplénica, a su vez, se une a las venas que drenan el intestino para formar la vena portal hepática.

El bazo lleva a cabo funciones inmunitarias y hematopoyéticas.

Debido a que el bazo filtra la sangre, como los ganglios linfáticos filtran la linfa, funciona tanto en el sistema inmunitario como en el hematopoyético.

Las funciones del bazo en el sistema inmunitario comprenden:

- presentación de antígenos por las APC (sobre todo células dendríticas y macrófagos) e iniciación de la respuesta inmunitaria,
- activación y proliferación de linfocitos B y T,
- producción de anticuerpos contra antígenos presentes en la sangre circulante, y
- eliminación de antígenos macromoleculares de la sangre.

La activación y la proliferación de linfocitos T y la diferenciación de linfocitos B y **células plasmáticas**, así como la secreción de anticuerpos, se producen en la pulpa blanca del bazo; en este sentido, la pulpa blanca es el equivalente de otros órganos linfáticos.

Las funciones hematopoyéticas del bazo comprenden:

- captación y destrucción de eritrocitos y plaquetas envejecidos, dañados y anómalos;

- recuperación del hierro de la hemoglobina de los eritrocitos;
- formación de eritrocitos durante la vida fetal inicial y
- almacenamiento de sangre, en especial de eritrocitos, en algunas especies.

El papel de la pulpa roja es principalmente la **filtración de la sangre** (es decir, la eliminación del material particulado, los antígenos macromoleculares y los eritrocitos y plaquetas envejecidos, anómalos o dañados de la circulación sanguínea). Estas funciones se llevan a cabo por los macrófagos incluidos en la malla reticular de la pulpa roja. Los eritrocitos envejecidos, dañados o anómalos son degradados por los lisosomas de los macrófagos; el hierro de la hemoglobina se recupera y se almacena en la forma de ferritina o hemosiderina para su reciclaje futuro. El grupo hemo de la molécula se degrada a bilirrubina, la cual se transporta hacia el hígado a través del sistema portal y allí se conjuga con ácido glucurónico. La bilirrubina conjugada se secreta hacia la bilis que adquiere su color característico.

Los macrófagos reconocen los eritrocitos envejecidos o anómalos por varios mecanismos diferentes:

- Los **mecanismos inespecíficos** comprenden cambios morfológicos y bioquímicos que ocurren en los eritrocitos envejecidos; éstos se tornan más rígidos y, por lo tanto, son atrapados con más facilidad en la malla de la pulpa roja.
- Los **mecanismos específicos** comprenden la opsonización de la membrana celular con anticuerpos IgG anti-banda 3, lo cual desencadena la fagocitosis eritrocítica dependiente de receptor de Fc. Además, los cambios específicos en la glucosilación de las glucoforinas (v. pág. 295) en los eritrocitos que envejecen, actúan como una señal de reconocimiento que desencadena la eliminación de eritrocitos envejecidos por los macrófagos.

A pesar de estas importantes funciones, el bazo no es indispensable para la vida humana. Puede extirparse quirúrgicamente (**esplenectomía**), lo cual se realiza con frecuencia después de un traumatismo que causa rotura esplénica con hemorragia incontenible. La captación y la destrucción de los eritrocitos envejecidos se producen, entonces, en la médula ósea y en el hígado.





Puntos esenciales
Sistema linfático



GENERALIDADES DEL SISTEMA LINFÁTICO

- El **sistema linfático** consiste en grupos de células, tejidos y órganos que generan respuestas inmunitarias contra sus propias células transformadas y los invasores extraños.
- Los **linfocitos** son las células definitivas del sistema linfático y las células efectoras en las respuestas del sistema inmunitario.
- Los tejidos y órganos del sistema linfático comprenden el tejido linfático difusos, los nódulos linfáticos, los ganglios linfáticos, el bazo, la médula ósea y el timo.
- Las respuestas inmunitarias pueden dividirse en **inmunidad inespecífica (innata)** (representa la primera línea de defensa contra la agresión microbiana) y la **inmunidad específica (adaptiva)** (se adquiere en forma gradual y se inicia mediante el contacto con el antígeno y su presentación a varios tipos de linfocitos).
- Dos tipos de respuestas son características de la inmunidad específica: **respuesta humoral** (producción de anticuerpos contra antígenos extraños invasores) y **respuesta celular** (señala células transformadas e infectadas por virus para su destrucción por medio de linfocitos NK [asesinos naturales] específicos).

CÉLULAS DEL SISTEMA LINFÁTICO

- En el organismo se hallan tres tipos principales de **linfocitos:** los linfocitos T, los linfocitos B y los linfocitos NK.
- Los **linfocitos T (células T)** se diferencian y se tornan inmunocompetentes en el timo y se caracterizan por la presencia de receptores de linfocitos T (TCR). Constituyen entre el 60 % y el 80 % de los linfocitos circulantes y se subclasifican según la presencia de diferentes proteínas marcadoras de superficie, llamadas así por el sistema numerador de **moléculas de cúmulo de diferenciación (CD)**.
- Los **linfocitos B (células B)** se diferencian en los órganos equivalentes a la bursa y se caracterizan por la presencia de receptores de linfocitos B (IgM e IgD unidas a membranas celulares). Participan en la inmunidad humoral y se diferencian en células plasmáticas productoras de anticuerpos.
- Los **linfocitos asesinos naturales (células NK)** están especializados para destruir ciertos tipos de células diana mediante la liberación de perforinas y granzimas.
- Los linfocitos sufren diferenciación dependiente de antígeno en los órganos linfáticos primarios. Los linfocitos sufren activación dependiente de antígeno en los órganos linfáticos secundarios.
- La **respuesta inmunitaria primaria** hace referencia al primer encuentro del cuerpo con el antígeno; tiene un período de latencia de varios días y secreta principalmente anticuerpos IgM.
- La **respuesta inmunitaria secundaria** es más rápida e intensa que la respuesta primaria y secreta anticuerpos IgG.
- La **inmunidad humoral (mediada por anticuerpos)** es mediada por anticuerpos producidos por los linfocitos B y por las células plasmáticas.
- La **inmunidad mediada por células** es mediada por linfocitos T específicos.
- En la **citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (ADCC)**, los anticuerpos IgG dirigen los linfocitos NK hacia sus dianas.
- Para iniciar la respuesta inmunitaria, los linfocitos T cooperadores y citotóxicos deben reconocer y unirse a un antígeno (polipéptido) que se exhibe en las **moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)**.
- En las células se encuentran dos clases de moléculas MHC: las **MHC I** se expresan en la superficie de todas las células nucleadas y de las plaquetas; las **MHC II** tienen una distribución limitada y se expresan sólo en la superficie de las **células presentadoras de antígenos (APC)**.
- Los linfocitos $CD8^+$ citotóxicos están restringidos al MHC I y los linfocitos T $CD4^+$ cooperadores están restringidos al MHC II.
- Para que los linfocitos T se activen, es necesario que el TCR y las moléculas CD4 o CD8 interaccionen con el antígeno exhibido en la molécula MHC (**primera señal**) y se requiere la interacción entre las diferentes moléculas CD (**señal coestimuladora**).
- Los **linfocitos T cooperadores activados** liberan citocinas (interleucinas) que estimulan a otros linfocitos T, B y NK para su diferenciación y su proliferación. Los **linfocitos T citotóxicos activados** también liberan citocinas que estimulan a las células para su proliferación y para la destrucción de las células propias anómalas.

- La **activación de los linfocitos B** requiere la interacción con los linfocitos T cooperadores para producir citocinas específicas y para que se diferencien en células plasmáticas y linfocitos B de memoria.
- Los **linfocitos T $CD4^{+}CD25^{+}FOXP3^{+}$ reguladores (supresores)** suprimen las respuestas inmunitarias de otros linfocitos activados, con lo que previenen las enfermedades autoinmunitarias.

TÉJIDOS Y ÓRGANOS LINFÁTICOS

- El **tejido linfático** difuso en el tubo digestivo (GALT), en las vías respiratorias (BALT) y en el sistema genitourinario (MALT), protegen el organismo contra los agentes patógenos.
- El tejido linfático difuso es un sitio para la **respuesta inmunitaria inicial** que se caracteriza por la proliferación clonal de los linfocitos B y el posterior desarrollo de los **nódulos linfáticos** (o **folículos**).
- El **centro germinativo** está ubicado en el centro del nódulo linfático; contiene **linfocitos inmaduros grandes** y **células dendríticas foliculares (FDC)** presentadoras de antígenos.
- Los **nódulos linfáticos** se encuentran en el GALT (amígdalas, placas de Peyer, nódulos linfáticos solitarios y apéndice vermiforme), en el BALT (árbol bronquial) y en el MALT (en la mucosa del sistema genitourinario).
- Los **vasos linfáticos** comienzan como redes de capilares ciegos en el tejido conjuntivo laxo que recogen la **linfa** compuesta por líquido extracelular, moléculas grandes (antígenos) y células (sobre todo linfocitos). Muchos vasos linfáticos se originan en el tejido linfático difuso.

GANGLIOS LINFÁTICOS

- A medida que la linfa circula a través de los vasos linfáticos, atraviesa los **ganglios linfáticos**, que son órganos pequeños y encapsulados dentro de los cuales las FDC capturan antígenos y los exponen a los linfocitos para su activación.
- Los **vasos linfáticos aferentes** atraviesan la cápsula y penetran la corteza del ganglio linfático. La linfa, luego, es filtrada dentro de una red de **senos linfáticos** interconectados (subcapsular, trabecular y medular) y abandona el ganglio linfático a través de un **vaso linfático eferente**.
- La **malla reticular** del ganglio linfático contiene células reticulares, células dendríticas, células dendríticas foliculares y macrófagos. Estas células interactúan con los linfocitos T y B que están dispersos en la **corteza superficial**, la **corteza profunda** y la **médula** del ganglio linfático.
- Los linfocitos de los vasos sanguíneos ingresan en el ganglio linfático a través de las **vénulas del endotelio alto (HEV)** localizadas en la **corteza profunda**, la que contiene la mayoría de los **linfocitos T**.
- La mayor parte de los **linfocitos B** está ubicada en los nódulos linfáticos dentro de la **corteza superficial**.

TIMO

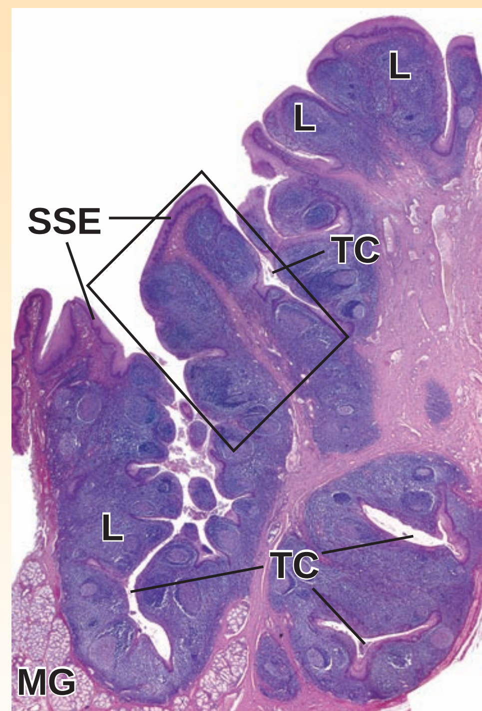
- El **timo** es un órgano linfoepitelial ubicado en el mediastino superior que contiene **linfocitos T** en desarrollo, dentro de una malla extensa de **células epitelio reticulares** interconectadas. El timo está completamente formado al momento del nacimiento y se mantiene hasta la pubertad.
- Las **células epitelio reticulares** forman compartimentos (corteza y médula), secretan citocinas, rodean los vasos sanguíneos en la barrera hematotímica y, como las APC, participan en la **intercomunicación** con los linfocitos T en desarrollo.
- El rasgo microscópico más característico de la **médula tímica** es la presencia de **corpúsculos tímicos (de Hassall)** formados por células epitelio reticulares tipo VI.
- Durante la **educación tímica** (caracterizada por la expresión y desaparición de moléculas CD superficiales específicas), los linfocitos T sufren diferenciación y un **proceso de selección de dos etapas (selección positiva y negativa)** que conduce al desarrollo de la tolerancia inmunitaria mediante la eliminación de todos los linfocitos T dirigidos contra los propios tejidos del cuerpo.

BAZO

- El **bazo** es el órgano linfático más grande y se ubica en la cavidad abdominal. El bazo filtra la sangre y reacciona inmunitariamente a los antígenos que circulan en ella. Elimina los eritrocitos envejecidos y defectuosos y recicla el hierro de la hemoglobina degradada.
- El bazo tiene dos regiones desde el punto de vista funcional y morfológico: la **pulpa blanca** y la **pulpa roja**. La pulpa blanca está compuesta por tejido linfático asociado con ramas de la arteria central. Los linfocitos T que se aglomeran alrededor de la arteria central, constituyen la **vaina linfática periarterial (PALS)**.
- La **pulpa roja** consiste en **sinusoides esplénicos** separados por **cordones esplénicos**, que contienen grandes cantidades de eritrocitos, macrófagos, y otras células inmunitarias. Los **sinusoides esplénicos** están revestidos por células endoteliales bastoniformes con bandas de lámina basal incompleta, que rodean la parte externa.
- La sangre que ingresa en el bazo fluye en una **circulación abierta**, donde los capilares se abren directamente hacia los cordones esplénicos (fuera del sistema circulatorio) o en una **circulación cerrada**, donde la sangre circula sin abandonar la red vascular. En los seres humanos, la circulación abierta es la única vía por la cual la sangre regresa a la circulación venosa.

LÁMINA 36 Amígdala Palatina

Las **amígdalas palatinas** son estructuras pares compuestas por masas de tejido linfático ubicadas en ambos lados de la faringe. Junto con las amígdalas faríngeas (adenoides) y las amígdalas linguales, forman un anillo en la entrada de la orofaringe (anillo de Waldeyer). Desde el punto de vista estructural, las amígdalas contienen abundantes nódulos linfáticos situados en la mucosa. El epitelio estratificado plano que cubre la superficie de la amígdala palatina (y faríngea) se sumerge en el tejido conjuntivo subyacente para formar varias criptas, las **criptas amigdalinas**. Las paredes de estas criptas contienen nódulos linfáticos. El revestimiento epitelial de las criptas normalmente se encuentra infiltrado con linfocitos y con frecuencia a un grado tal que el epitelio es difícil de discernir. Mientras que los nódulos ocupan sobre todo el tejido conjuntivo, la infiltración del epitelio por los linfocitos tiende a enmascarar el límite del tejido conjuntivo y el tejido epitelial. Las amígdalas protegen el orificio de la faringe, la entrada común a los sistemas respiratorio y digestivo. Las amígdalas palatinas y faríngeas pueden inflamarse debido a la infección repetida en la orofaringe y nasofaringe y pueden albergar bacterias que causan infecciones repetidas si proliferan en forma desmedida. Cuando esto ocurre, las amígdalas inflamadas se extirpan quirúrgicamente (amigdalectomía y adenoidectomía). Las amígdalas, como otros cúmulos de nódulos linfáticos, no poseen vasos linfáticos aferentes. No obstante, la linfa se drena desde el tejido linfático amigdalino a través de los vasos linfáticos eferentes.

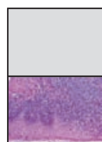


MICROFOTOGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: Esta fotomicrografía con poco aumento muestra un corte a través de una amígdala palatina. Las regiones teñidas con hematoxilina corresponden a tejido linfático *(L)*. La amígdala está revestida por epitelio estratificado plano *(SSE),* que se sumerge en el tejido conjuntivo subyacente para formar las criptas amigdalinas *(TC)*. En la base de una de las criptas se ven varias glándulas secretoras de moco *(MG)*.



Amígdala, ser humano, H&E, 47X.

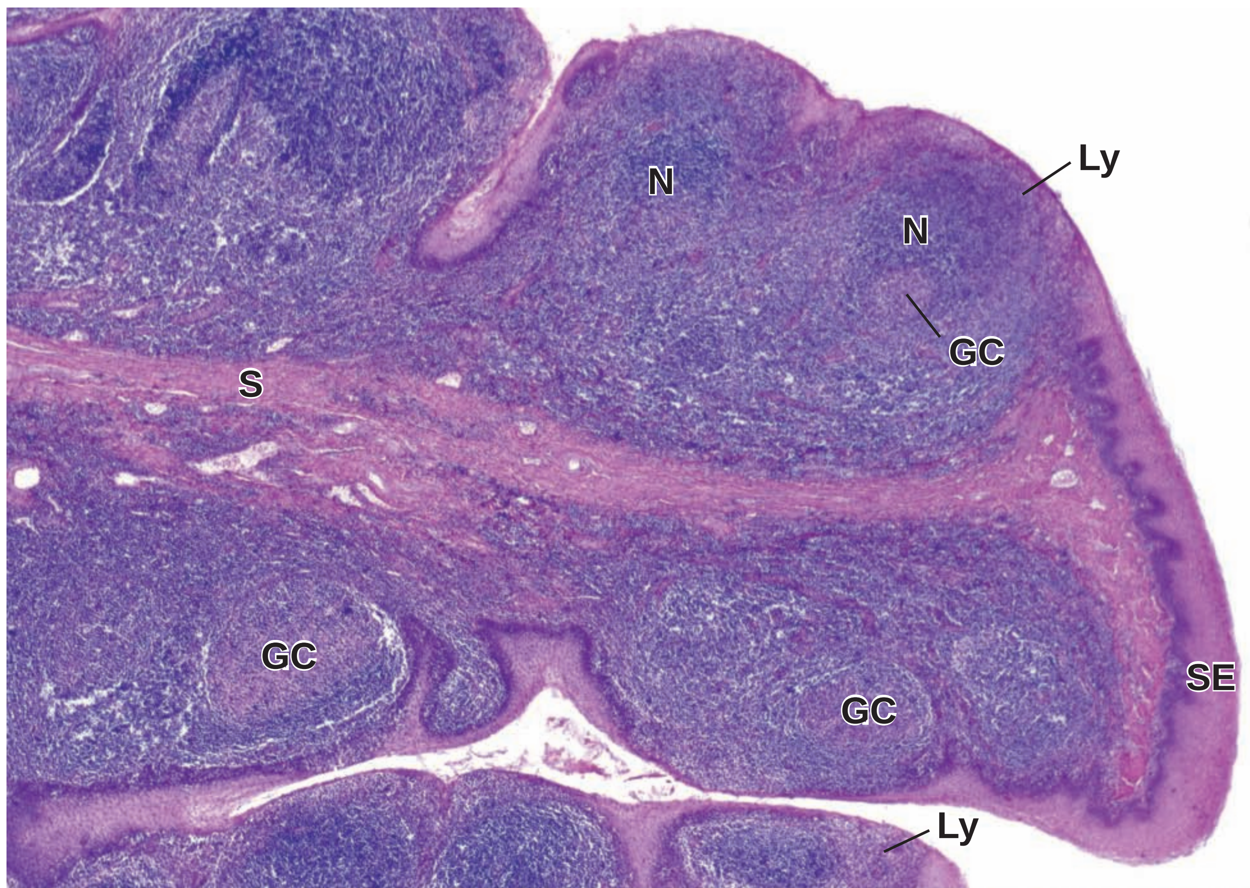
Esta fotomicrografía muestra la región incluida en el *rectángulo* de la fotomicrografía de orientación. Con este aumento mayor se identifica con facilidad una parte del epitelio de revestimiento *(SE)* de la amígdala. En otros sitios, los linfocitos *(Ly)* han infiltrado el epitelio en grado tal que se dificulta su identificación. El cuerpo de cada nódulo *(N)* está situado en la mucosa y debido a su gran proximidad, tienden a confluir. Varios de los nódulos se han cortado en un plano que incluye su centro germinativo *(GC)*. Nótese la tinción eosinófila de estas regiones. Debajo de los nódulos se encuentra la submucosa *(S)* compuesta por tejido conjuntivo denso que se continúa con el tejido conjuntivo denso situado más allá del tejido amigdalino.



Amígdala, ser humano, H&E, 365X.

Con el aumento mayor de esta fotomicrografía, se ve muy bien la característica invasora de los linfocitos en el epitelio superficial. Cabe destacar el límite nítido entre el epitelio y la lámina propia subyacente en el *sector inferior izquierdo* de la fotomicrografía. Pueden identificarse las células basales *(BC)* del epitelio estratificado plano. La lámina propia subyacente está ocupada por abundantes linfocitos; sólo unos pocos han ingresado en el compartimento epitelial. Obsérvese también la banda delgada de fibras colágenas *(CF)* situada en el límite entre el epitelio y la lámina propia. En cambio, el *sector inferior derecho* de la fotomicrografía se ven muchos linfocitos que han invadido el epitelio. Más notable es la presencia de lo que parecen islotes de células epiteliales *(Ep)* aisladas dentro de la periferia. La fina banda de colágeno *(C)* situada en la interfase del epitelio está tan interrumpida en esta región que parece compuesta de pequeños fragmentos. En efecto, la pequeña porción de nódulo que se ve en el sector derecho de la fotomicrografía literalmente ha proliferado dentro del epitelio, con la consiguiente desaparición del límite bien definido entre el tejido epitelial y el tejido conjuntivo.

BC, células basales
C, colágeno
CF, fibras colágenas
Ep, islotes de células epiteliales
GC, centro germinativo
L, tejido linfático
Ly, linfocitos
MG, glándulas de secreción mucosa
N, nódulo
S, submucosa
SE, epitelio de revestimiento
SSE, epitelio estratificado plano
TC, criptas amigdalinas


N
N
Ly
GC
S
GC
GC
SE
Ly

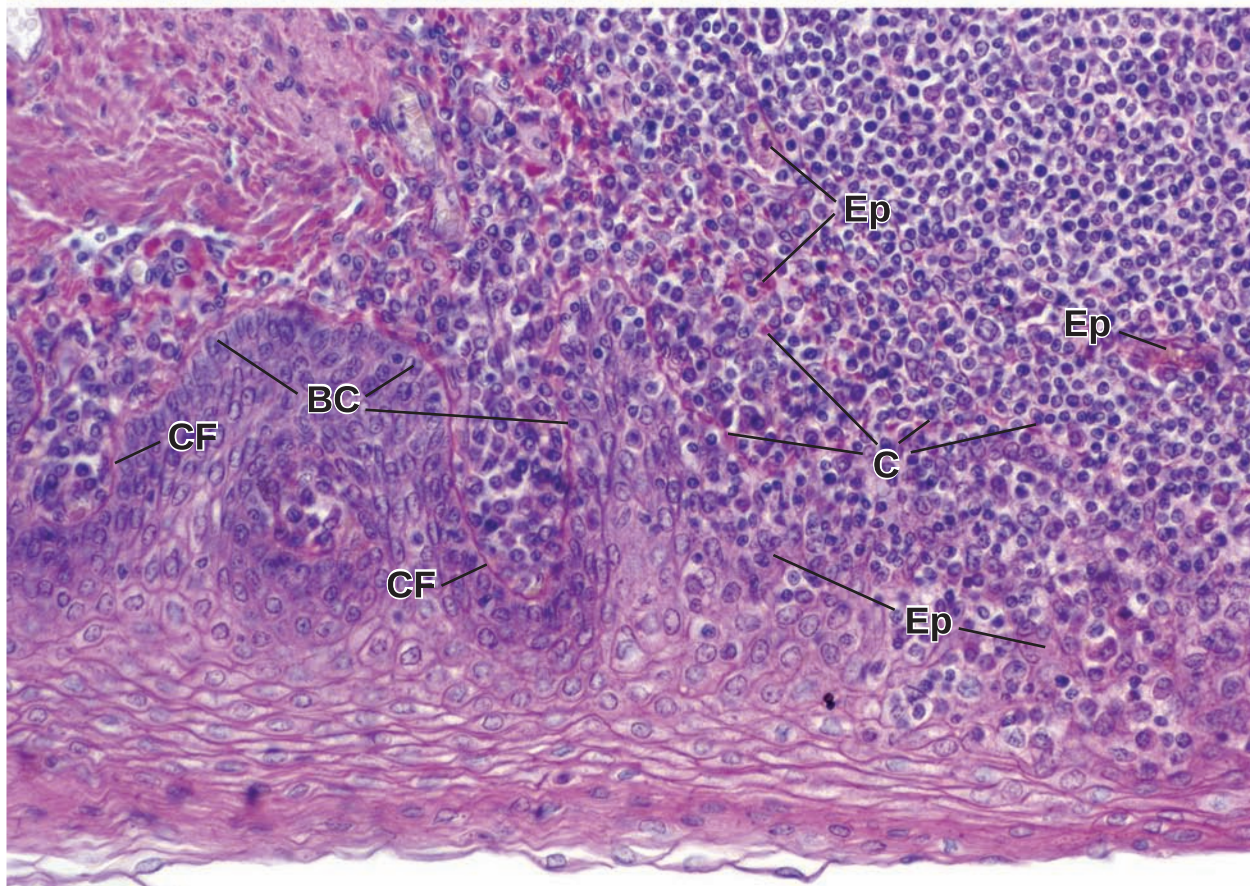
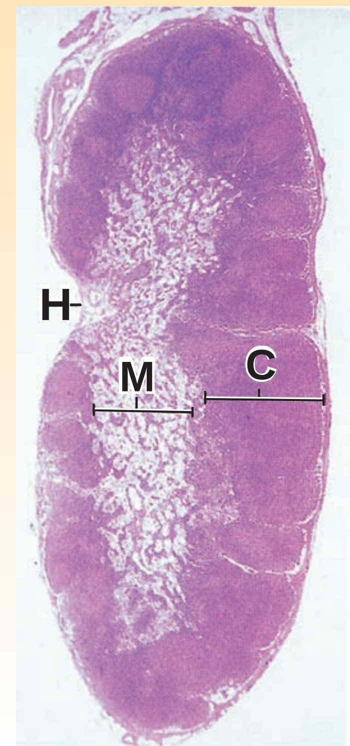

Ep
Ep
BC
CF
C
CF
Ep

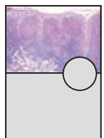
LÁMINA 37 Ganglio linfático I

Los ganglios linfáticos son pequeños órganos linfáticos encapsulados que se ubican en el trayecto de los vasos linfáticos. Funcionan como filtros de linfa y como el sitio principal en el cual los linfocitos T y los linfocitos B sufren proliferación ***dependiente de antígeno*** y diferenciación en ***linfocitos efectores*** (células plasmáticas y linfocitos T) y ***linfocitos T*** y ***B con memoria***. En esta página se muestra una fotomicrografía con poco aumento (14 X), de un corte a través de un ganglio linfático humano con fines de orientación. La cápsula aparece como una fina cubierta de tejido.

El parénquima ganglionar está compuesto por una masa de tejido linfático, organizada en una corteza ***(C)*** que rodea una región menos densa, la médula ***(M).*** La corteza está en el ***hilio*** del órgano ***(H)***, donde hay una cavidad reconocible. Éste es el este sitio por donde los vasos sanguíneos arteriales entran en el órgano y los vasos venosos lo abandonan; los vasos linfáticos eferentes también abandonan el ganglio por el hilio.

Los vasos linfáticos aferentes penetran la cápsula en múltiples sitios para vaciar la linfa en un espacio revestido de endotelio, el ***seno subcapsular*** o ***marginal***. Este seno drena en los senos trabeculares que se extienden a través de la corteza a lo largo de los cordones y después desembocan en los ***senos medulares***. Éstos, a su vez, desembocan en los ***vasos linfáticos eferentes*** que abandonan el ganglio a la altura del hilio.

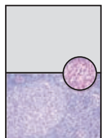




Corteza de ganglio linfático, ser humano, H&E, 120 X.

Aquí se muestra con más aumento una parte de la **corteza**. La **cápsula** *(Cap)* está compuesta por tejido conjuntivo denso desde el cual parten **trabéculas** *(T)* hacia el interior del órgano. Justo debajo de la cápsula está el **seno subcapsular** *(CS)* o marginal, que recibe la linfa de los vasos linfáticos aferentes después de que penetran la cápsula. El seno subcapsular se continúa con los senos trabeculares *(TS)* que transcurren a lo largo de los cordones.

La corteza contiene los nódulos linfáticos *(LN)* y un componente más profundo que carece de nódulos, conocido como corteza profunda. Mientras que los nódulos linfáticos y sus centros germinativos de tinción más pálida caracterizan la corteza externa o superficial, una masa más densa de linfocitos que imparte una basofilia distintiva, caracteriza la corteza profunda. A diferencia de estas regiones, la médula se caracteriza por cordones estrechos anastomosados de tejido linfático que contienen abundantes linfocitos, los cordones medulares *(MC)*, separados por espacio claros conocidos como senos medulares *(MS)*. Los senos medulares reciben linfa de los senos trabeculares y la linfa que se ha filtrado a través del tejido cortical.



Ganglio linfático, ganglio linfático, ser humano, H&E, 400 X; recuadro 640 X.

Esta fotomicrografía con más aumento de un **ganglio linfático** de la foto de arriba, ilustra el **centro germinativo** *(GC)* que contiene linfocitos medianos y grandes. Los centros germinativos también contienen células plasmáticas. Los linfocitos en proceso de mitosis se muestran con un aumento un poco mayor en el detalle *(flechas)*, que corresponde a la región encerrada dentro del círculo en esta figura. El detalle también permite ver los núcleos de las **células reticulares** *(RC)* que forman el estroma de tejido conjuntivo de todo el órgano. La célula reticular ovoide tiene un núcleo grande pálido y su citoplasma emite evaginaciones largas que rodean las fibras reticulares. En los preparados teñidos con H&E, las fibras reticulares y el citoplasma que las rodea son difíciles de identificar. Las células reticulares se observan mejor en los senos, donde se extienden a través del espacio linfático y no quedan relativamente ocultas por otras células.

Un vaso singular, la **vénula de endotelio alto** *(HEV)*, está relacionada con los nódulos linfáticos, en particular en la corteza profunda. Estos vasos tienen un endotelio formado por células altas entre las cuales migran los linfocitos desde la luz vascular hacia el parénquima del órgano.

C, corteza
Cap, cápsula
CS, seno subcapsular o marginal
GC, centro germinativo
H, hilio
HEV, vénula de endotelio alto
LN, nódulo linfático
M, médula
MC, cordones medulares
MS, senos medulares
RC, células reticulares
T, trabécula
TS, seno trabecular
flechas, linfocitos en proceso de mitosis

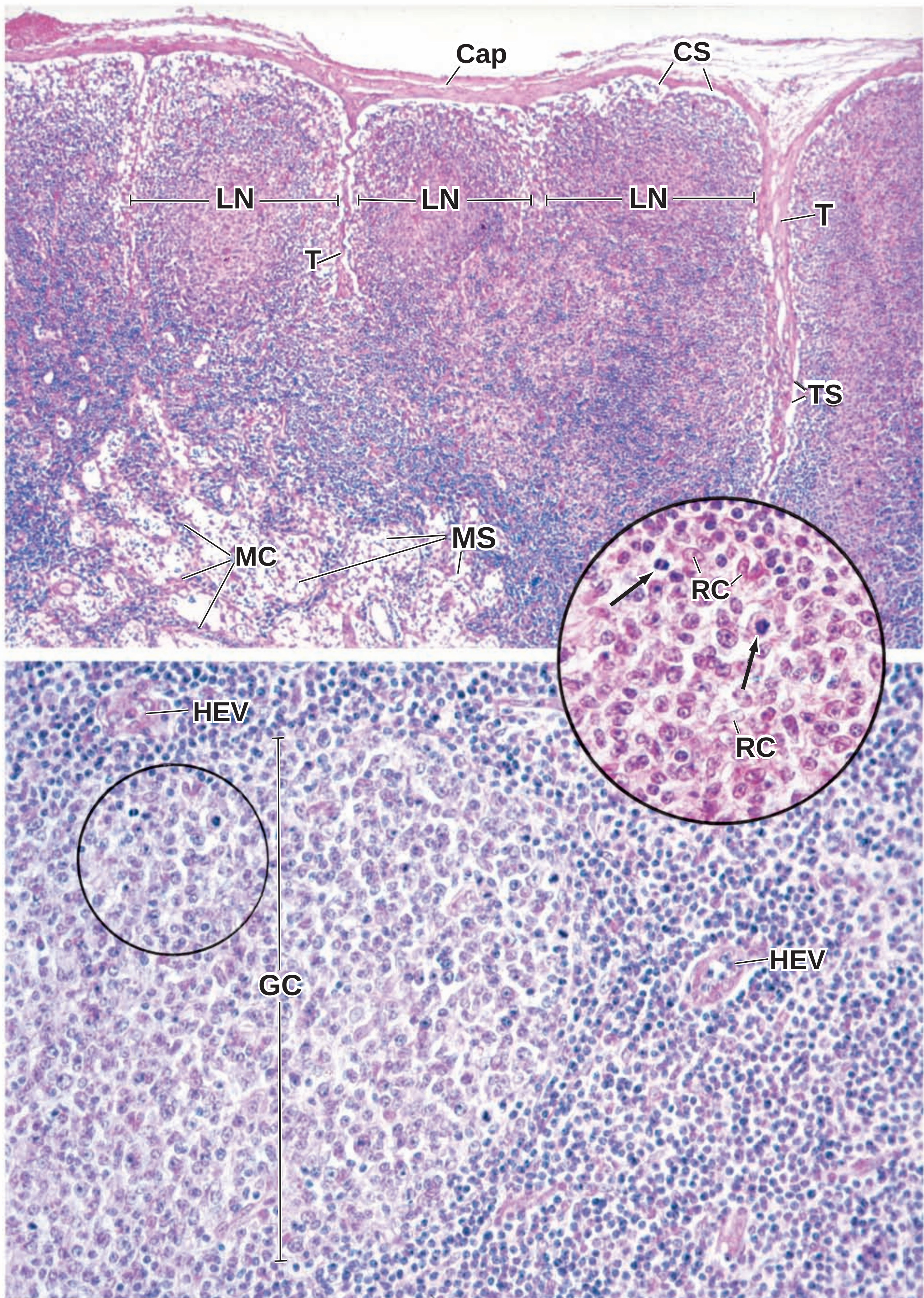
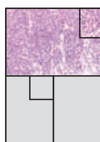

Cap
CS
LN
LN
LN
T
T
TS
MC
MS
RC
RC
HEV
GC
HEV

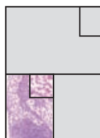
LÁMINA 38 Ganglio linfático II

Los linfocitos B inmunocompetentes que han sido expuestos a un antígeno que pueden reconocer y fijar, migran hacia un ganglio linfático, donde sufren activación y comienzan una serie de divisiones mitóticas que producen una gran cantidad de linfocitos inmaduros. Estos linfocitos continúan su proliferación en la **corteza superficial** para generar clones de linfocitos que se diferencian en células plasmáticas secretoras de anticuerpos y linfocitos de memoria. La proliferación de linfocitos B y su diferenciación ocurren en los **centros germinativos** en la corteza superficial del ganglio linfático. La activación y la diferenciación de linfocitos T ocurren en la **corteza profunda**. Las células plasmáticas recién diferenciadas migran hacia la médula, desde donde liberan anticuerpos hacia la linfa que abandona el ganglio. También pueden salir del ganglio, entrar en el sistema vascular sanguíneo a la altura de la desembocadura del conducto torácico y trasladarse hacia sitios ubicados en el tejido conjuntivo donde pueden continuar la producción de anticuerpos.



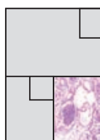
Corteza profunda, ganglio linfático, ser humano, H&E, 365 X.

Esta fotomicrografía muestra la **corteza profunda** del ganglio linfático. Como se comentó en la lámina previa, esta parte de la corteza se ubica debajo de la región que contiene los nódulos linfáticos y consiste en linfocitos dispuestos muy juntos. En esta región se puede ver una gran cantidad de vasos sanguíneos. Si bien hay vasos sanguíneos de pequeño calibre típicos, como capilares *(Caps)* y vénulas, también se hallan aquí las vénulas poscapilares menos comunes que reciben el nombre de **vénulas de endotelio alto** *(HEV)*. Un vaso de pequeño calibre, que puede identificarse como una vénula *(Ven)* por el tamaño de su luz y el espesor de su pared, se observa en un punto de transición para convertirse en una vénula de endotelio alto *(puntas de flecha)*. Los núcleos de la célula endotelial en este punto de unión han adquirido una forma cuboide. La vénula de endotelio alto se identifica por su endotelio, que está compuesto por células cúbicas. En el *recuadro* se muestra un corte transversal de una vénula poscapilar visto con un mayor aumento (700 X). Los núcleos de las células endoteliales son redondeados y se tiñen pálidamente, a diferencia de los núcleos de los linfocitos circundantes que son de forma y tamaño semejantes pero su tinción es más intensa. En este vaso también se ven tres linfocitos *(flechas)* que están en el proceso de migrar a través de la pared vascular. A la altura del ángulo *inferior derecho* de esta figura hay una concentración de linfocitos bastante menor. Esta región, una parte de la médula, contiene espacios que corresponden a senos medulares *(MS)*.



Región del hilio, ganglio linfático, ser humano, H&E, 250 X.

La región que aparece aquí, cerca de la región del hilio ganglionar, contiene parte de un **nódulo linfático** *(LN)*, el **seno subcapsular** *(CS)* justo debajo de la cápsula *(Caps)* y algunos senos medulares *(MS)*. Tanto el seno subcapsular como el seno medular están atravesados por **células reticulares** *(RC)*. Estas células envuelven los haces colágenos que forman el armazón trabecular de sostén del ganglio. En el *recuadro* se muestra con un mayor aumento la *región marcada* (530 X). Los núcleos de las células reticulares *(RC)* son más grandes y están menos condensados que los núcleos de los linfocitos, que son redondeados e hipercromáticos. En los preparados teñidos con H&E, estas características permiten distinguir la célula reticular del linfocito.



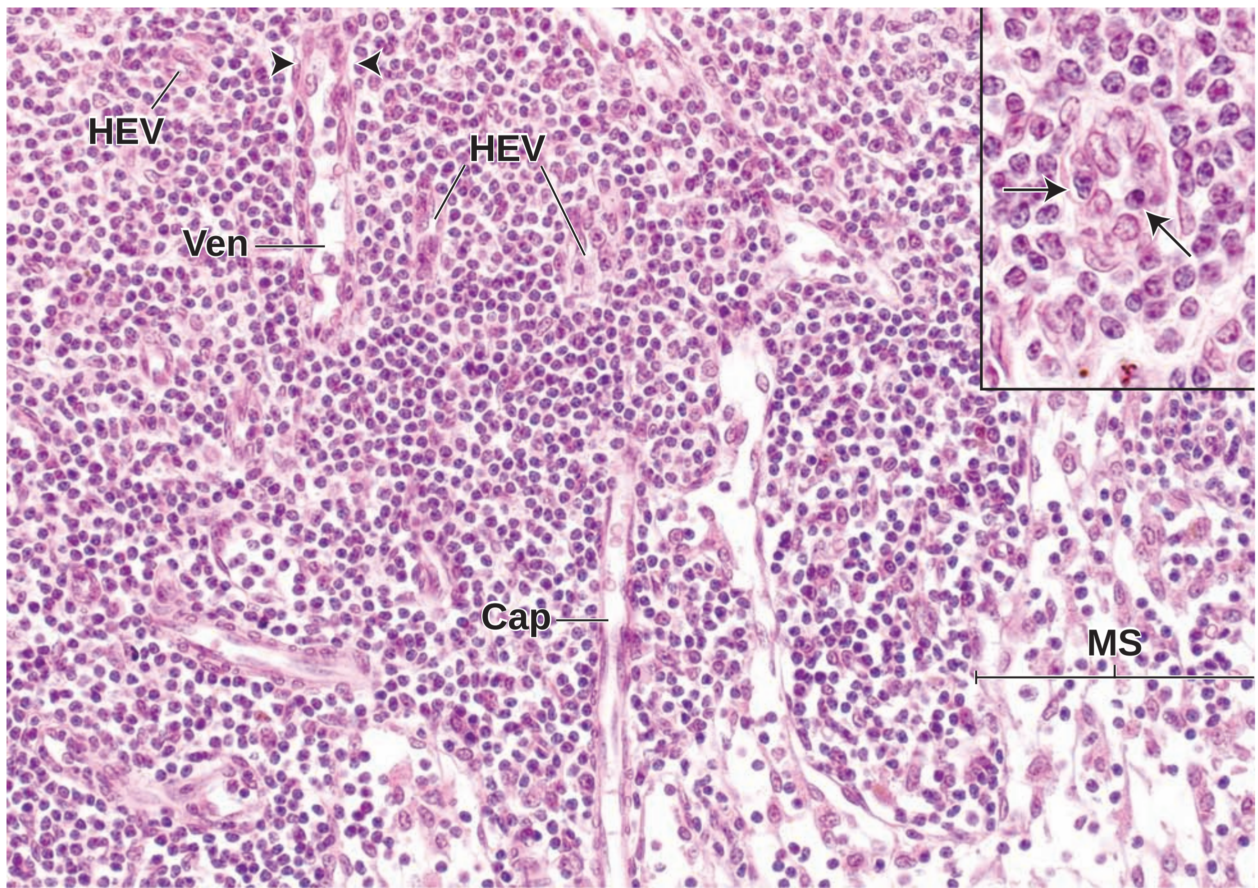
Región del hilio, ganglio linfático, simio, H&E, 530 X.

Esta fotomicrografía muestra una parte de la región del hilio del ganglio. Dos de los vasos que se ven son **linfáticos eferentes**; ambos contienen una válvula *(Val)*. El vaso linfático superior exhibe lo que parece ser una pared incompleta. Los orificios en la pared vascular *(flechas)* son los sitios por los cuales los senos medulares desembocan en el vaso linfático. También se observa una pequeña arteria *(A)* y una vena *(V)*.

A, arteria
Cap, capilar
Caps, cápsula
CS, seno subcapsular
HEV, vénula de endotelio alto
LN, nódulo linfático
MS, seno medular
RC, células reticulares
V, vena
Val, válvula
Ven, vénula
puntas de flecha, células endoteliales de la vénula poscapilar
flechas, foto de arriba, células endoteliales de la HEV; foto de abajo, desembocadura de senos medulares en un vaso linfático






HEV
HEV
Ven
Cap
MS

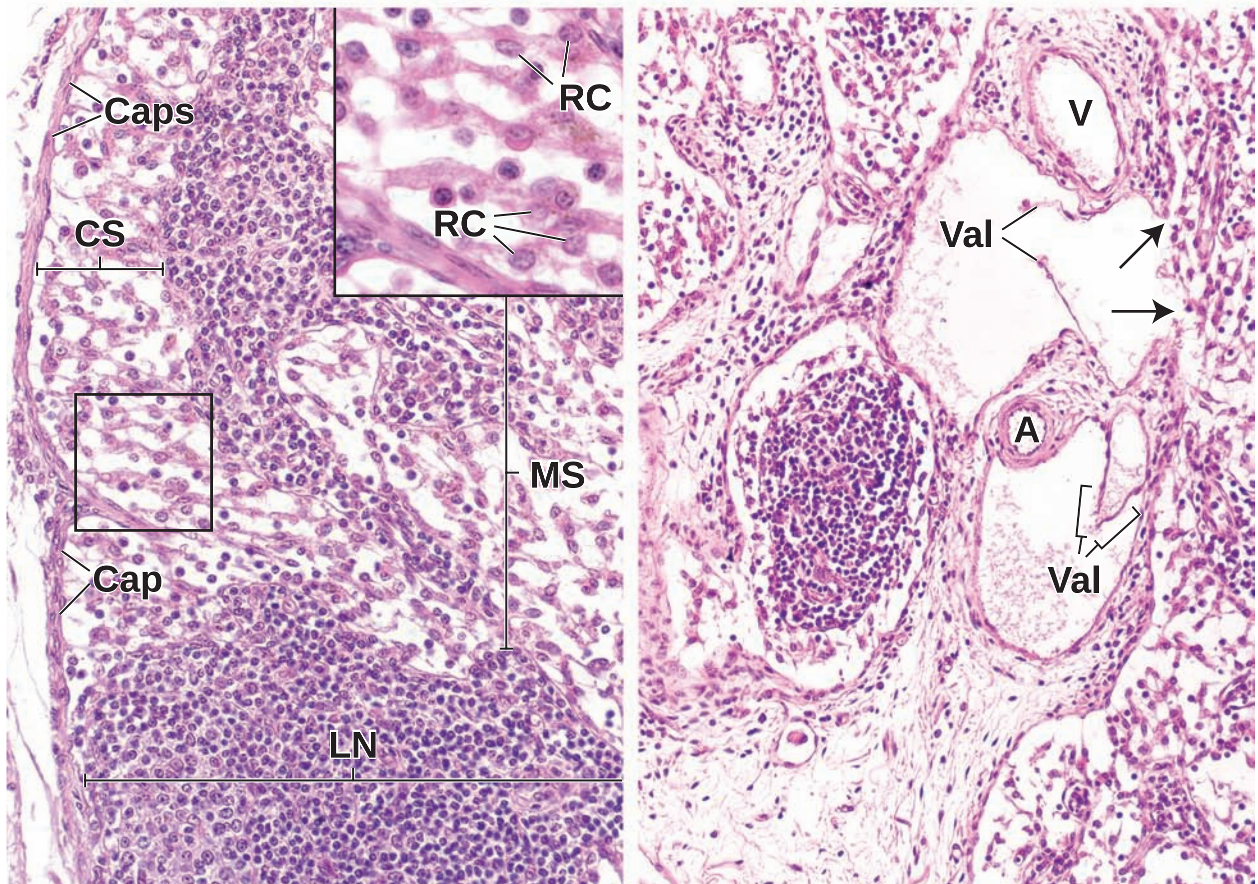

Caps
CS
RC
RC
MS
Cap
LN
V
Val
A
Val

LÁMINA 39 Bazo I

El **bazo** es el órgano linfático más grande. Está rodeado por una cápsula y se ubica en el trayecto del torrente sanguíneo (arteria y vena esplénicas). El bazo filtra la sangre y reacciona inmunitariamente a los antígenos transportados por la corriente sanguínea. Tiene funciones de filtrado tanto morfológico como inmunitario. El parénquima del bazo, la pulpa esplénica, está compuesta por la **pulpa roja** y la **pulpa blanca**, llamadas así debido a su aspecto en el tejido fresco. La pulpa blanca contiene una gran cantidad de linfocitos, que forman una **vaina linfática periarterial (PALS)** alrededor de las ramas de la arteria esplénica que la penetran. La pulpa roja contiene gran cantidad de eritrocitos que filtra y degrada. Los eritrocitos envejecidos, dañados o anómalos son atrapados por los macrófagos que están asociados con los senos vasculares no habituales de la pulpa roja. Estos macrófagos degradan los eritrocitos, inician la degradación metabólica de la hemoglobina y recuperan y almacenan el hierro del grupo hemo para su reutilización en la eritropoyesis que tiene lugar en la médula ósea.



Bazo, ser humano, H&E, 65X.

En esta fotomicrografía con poco aumento del bazo, se ven sus dos componentes principales, **la pulpa roja** *(RP)* y la **pulpa blanca** *(WP)*. En el centro de la figura, hay una trabécula que contiene un vaso sanguíneo, una vena trabecular *(TV)* a través de la cual la sangre abandona el órgano. La pulpa roja constituye la mayor parte de tejido esplénico. En el organismo vivo, la pulpa roja tiene textura blanda y es roja a causa de la coloración natural de sus numerosos eritrocitos, de ahí su nombre. La pulpa blanca, en cambio, se denomina así porque su contenido de linfocitos le imparte una coloración blanquecina en el organismo. En los cortes histológicos, sin embargo, los núcleos de los linfocitos muy juntos determinan que la coloración general sea azul. El tejido linfático que constituye la pulpa blanca, difiere de los nódulos observados en otras partes porque sigue y envaina un vaso sanguíneo, la arteria central. El tejido linfático que rodea la arteria emite expansiones periódicas para formar, de ese modo, los nódulos. Cuando esto ocurre, la **arteria central** *(CA)* es desplazada hacia la periferia del nódulo.

En las regiones donde el tejido linfático no tiene forma nodular, aparece como un manguito delgado alrededor de la arteria central y se designa vaina linfática periarterial. Si el plano de corte no incluye la arteria, la vaina puede aparecer sólo como una aglomeración de linfocitos focalizado e irregular.



Pulpa roja, bazo, ser humano, H&E,160X.

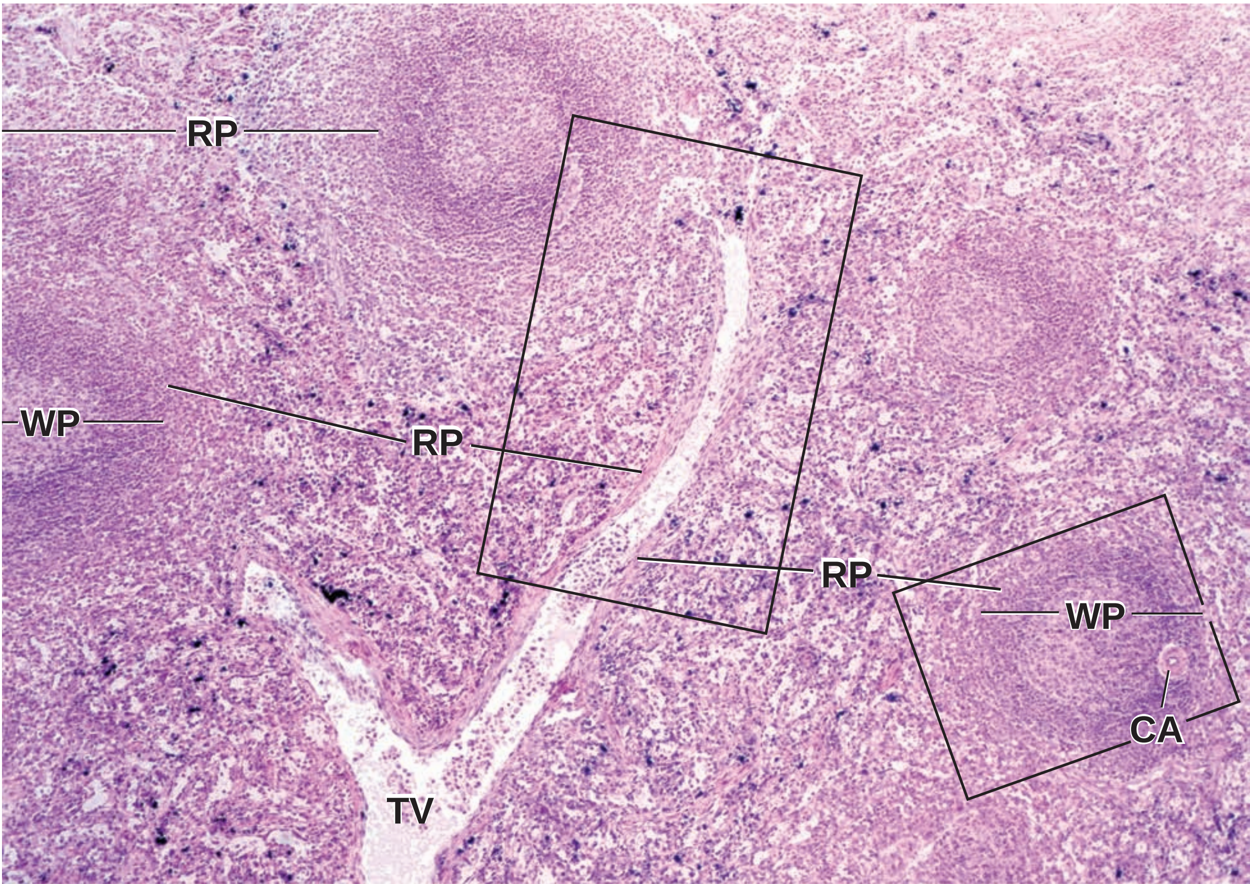
En esta figura se ven, con un aumento mayor, la **pulpa roja** y una porción de la vena trabecular de la región incluida en el rectángulo más grande de la foto de *arriba*. La pulpa roja está compuesta por dos elementos: los **sinusoides venosos** *(VS)* y los **cordones esplénicos** *(de Billroth)*, o sea el tejido que se ubica entre los sinusoides. En esta muestra, los sinusoides venosos pueden observarse mejor porque los eritrocitos en su luz han sufrido lisis y aparecen como “fantasmas” sin teñirse; sólo los núcleos de los leucocitos son bien visibles (esto se ilustra mejor en la lámina 40). Así, las regiones más pálidas, sin tinción, corresponden a la luz sinusoidal. Cerca del extremo superior de la fotomicrografía, hay dos sinusoides venosos *(flechas)* que desembocan en la vena trabecular *(TV)*, con lo que se demuestra la continuidad entre estos dos tipos de estructuras vasculares. La pared de la vena es delgada, pero la trabécula *(T)* que contiene el vaso parece ser parte de la pared vascular. En los seres humanos así como en otros mamíferos, la cápsula y los cordones que se extienden desde la cápsula contienen miofibroblastos. En condiciones de estrés físico creciente, estas células se pueden contraer y causar la rápida expulsión de la sangre desde los sinusoides venosos hacia las venas trabeculares y, de ese modo, hacia la circulación general.

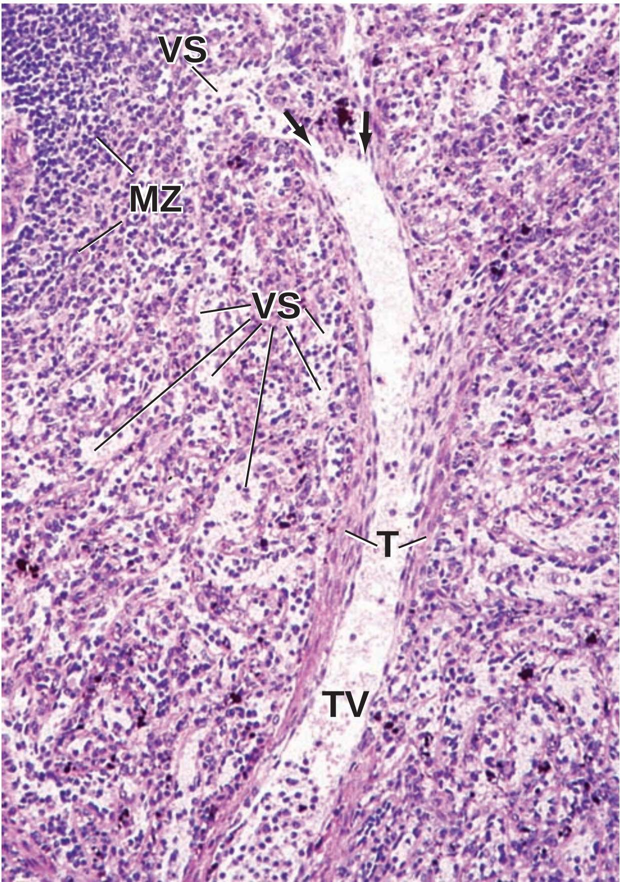


Pulpa blanca, bazo, ser humano, H&E 240X.

Esta fotomicrografía corresponde a una imagen con mayor aumento del **nódulo esplénico** contenido en el rectángulo más alto de la figura de arriba. Se observa un **centro germinativo** *(GC)* y una **arteria central** *(CA)* de paredes gruesas a la que se seccionó en sentido transversal. Como ya se mencionó, la ubicación de la arteria central en el nódulo es excéntrica. La zona marginal *(MZ)* es la región que separa la pulpa blanca de la pulpa roja *(RP)*. Los pequeños vasos arteriales y capilares, ramas de la arteria central, irrigan la pulpa blanca y algunos pasan a la malla reticular de la zona marginal para terminar en un orificio con forma de embudo. En la zona marginal también hay sinusoides y, a veces, vasos arteriales que desembocan en ellos. Los detalles de la irrigación vascular son, en el mejor de los casos, difíciles de determinar en preparados típicos teñidos con H&E. Las arteriolas peniciladas, que son las ramas terminales de la arteria central e irrigan la pulpa roja, también son difíciles de ver.

CA, arteria central
GC, centro germinativo
MZ, zona marginal
RP, pulpa roja
T, trabécula
TV, vena trabecular
VS, sinusoide venoso
WP, pulpa blanca
flechas, sinusoides venosos que desembocan en una vena trabecular


RP
WP
RP
RP
WP
CA
TV


VS
MZ
VS
T
TV

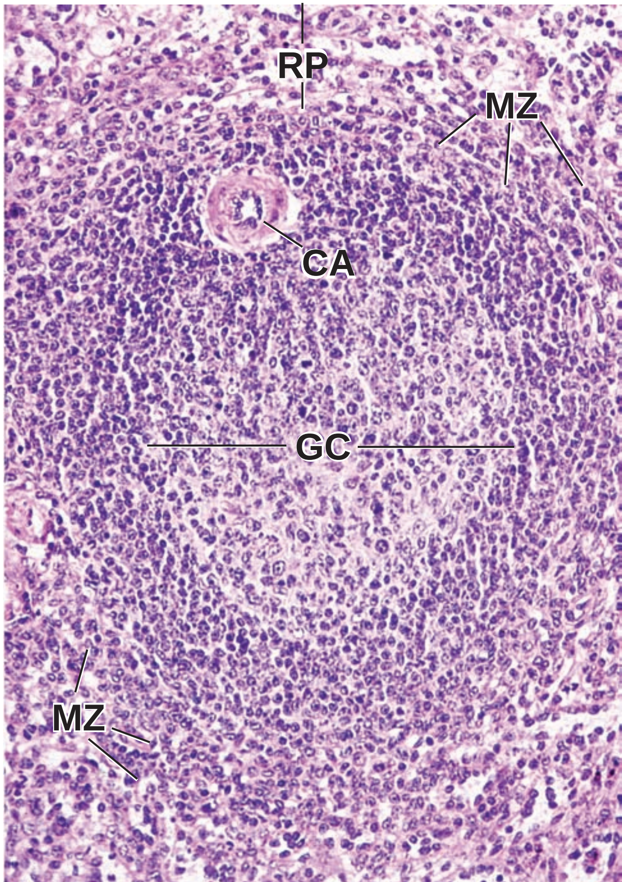
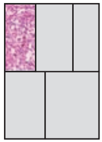
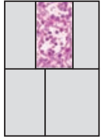

RP
MZ
CA
GC
MZ

LÁMINA 40 Bazo II



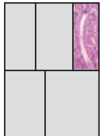
Pulpa roja, bazo, ser humano, H&E, 360X.

Como ya se mencionó, la **pulpa roja** consiste en **senos venosos** *(VS)* y la región situada entre ellos, los **cordones esplénicos** (de Billroth) *(SC)*. En esta muestra, los eritrocitos han sufrido lisis por lo cual sólo se ve una silueta clara de las células individuales. Por lo tanto, los espacios relativamente claros con núcleos dispersos corresponden a la luz de los senos venosos; los núcleos pertenecen a leucocitos. Cuando la pared de un sinusoide venoso *(VW)*, se corta de forma tangencial como en esta figura, las células endoteliales, que tienen forma de bastón, aparecen como una serie de cuerpos lineales delgados.



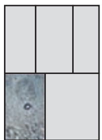
Pulpa roja, bazo, ser humano, H&E, 1 200X.

Esta fotomicrografía muestra con mayor aumento la región incluida en el *recuadro* de la fotomicrografía anterior. Los **senos venosos**, en el *centro* de la fotomicrografía, se han cortado en sentido transversal. Además de los eritrocitos lisados, que aparecen como siluetas circulares vacías, en la luz hay un gran número de linfocitos *(Ly)*. La pared del sinusoide que se observa aquí, está compuesta por células endoteliales bastoniformes *(EC)* que se han seccionado en sentido transversal. Entre las células adyacentes, se encuentra un espacio intercelular estrecho pero claramente visible. Estos espacios permiten que las células sanguíneas entren en los sinusoides o salgan de ellos con facilidad. Además, las evaginaciones de los macrófagos ubicados fuera de los sinusoides en los cordones esplénicos, se extienden entre las células endoteliales y dentro de la luz de los sinusoides para detectar antígenos extraños en la sangre circulante. Los núcleos de las células endoteliales *(ECN)* sobresalen en la luz del vaso y parecen estar apoyados sobre la superficie celular apical. Justo por fuera del sinusoide se ve un macrófago *(M)*, que se identifica por los cuerpos residuales en su citoplasma.



Bazo, ser humano, H&E, 160X.

Esta imagen muestra una **vena trabecular** *(TV)* y la pulpa roja circundante. En el extremo superior de la fotomicrografía, se pueden observar dos sinusoides venosos (*flechas)* que desembocan en la vena trabecular. Estas pequeñas venas trabeculares convergen en grandes venas, las que finalmente se unen para dar origen a la vena esplénica.



Bazo, ser humano, impregnación argéntica, 128X.

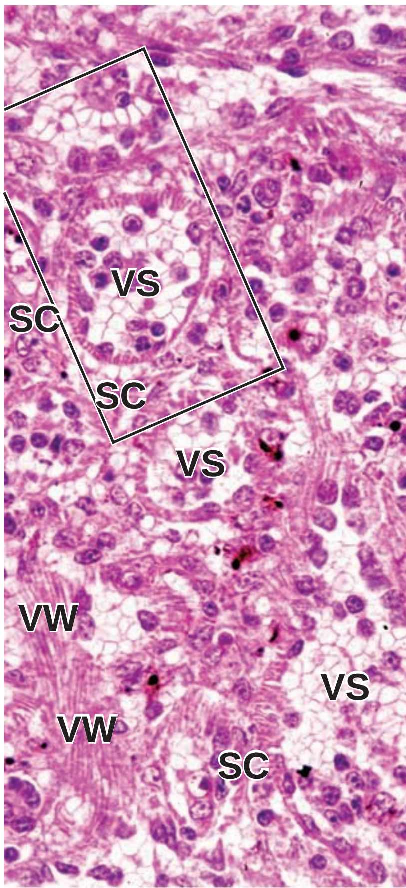
Esta fotomicrografía muestra un **nódulo esplénico** *(SN)* que ocupa la *porción superior* de la fotomicrografía y la pulpa roja *(RP)* subyacente. Los componentes que pueden identificarse son un centro germinativo *(GC)*, una arteria central *(CA)* y sinusoides venosos *(VS)* en la pulpa roja. Los elementos estructurales que se han impregnado con la plata en el nódulo son las fibras reticulares. Es de destacar su escasez dentro del centro germinativo. El delicado material fibrilar impregnado, que rodea los sinusoides venosos, es una modificación habitual de la membrana basal.

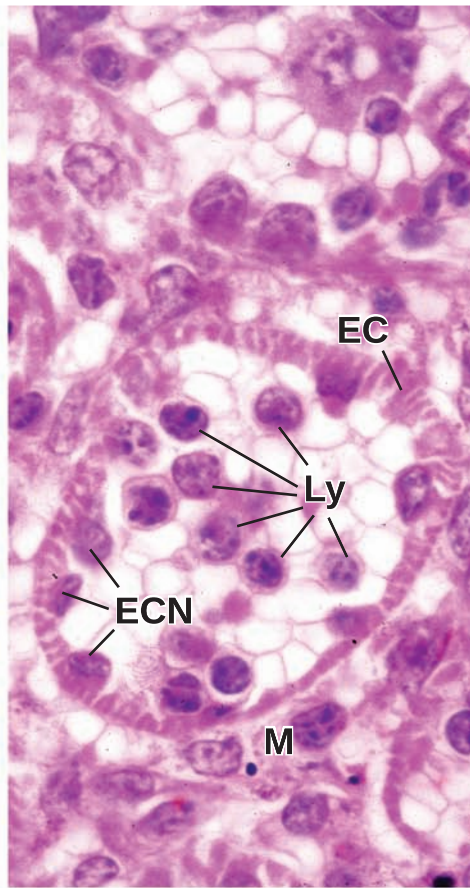


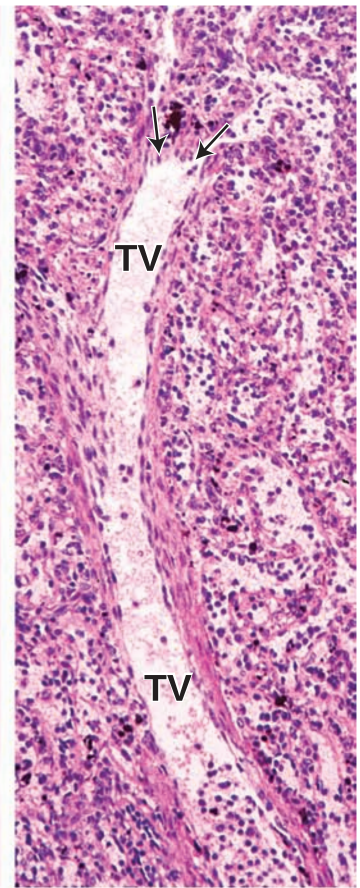
Sinusoides venosos, bazo, ser humano, impregnación argéntica, 515X.

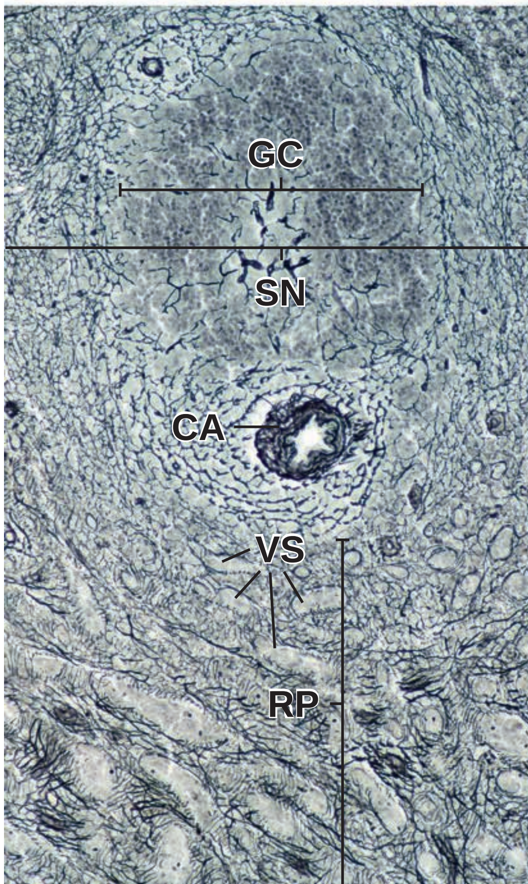
Esta fotomicrografía muestra varios senos **venosos** *(VS)*. En los sitios en los que la pared del vaso se ha cortado en forma tangencial, la **membrana basal** aparece como una estructura semejante a una escalera *(BM)*. En los sitios en los que el vaso se ha cortado más profundamente a lo largo de su eje longitudinal, la membrana basal aparece en forma de puntos *(puntas de flecha)*. Una reconstrucción tridimensional de la membrana basal permitiría comprobar que consiste en una serie de estructuras anulares.

BM, membrana basal
CA, arteria central
EC, células endoteliales bastoniformes
ECN, núcleos de células endoteliales
GC, centro germinativo
Ly, linfocitos
M, macrófago
RP, pulpa roja
SC, cordones esplénicos
SN, nódulo esplénico
TV, vena trabecular
VS, seno venoso
VW, pared del sinusoide venoso


VS
SC
SC
VS
VW
VW
VS
SC


EC
Ly
ECN
M


TV
TV


GC
SN
CA
VS
RP

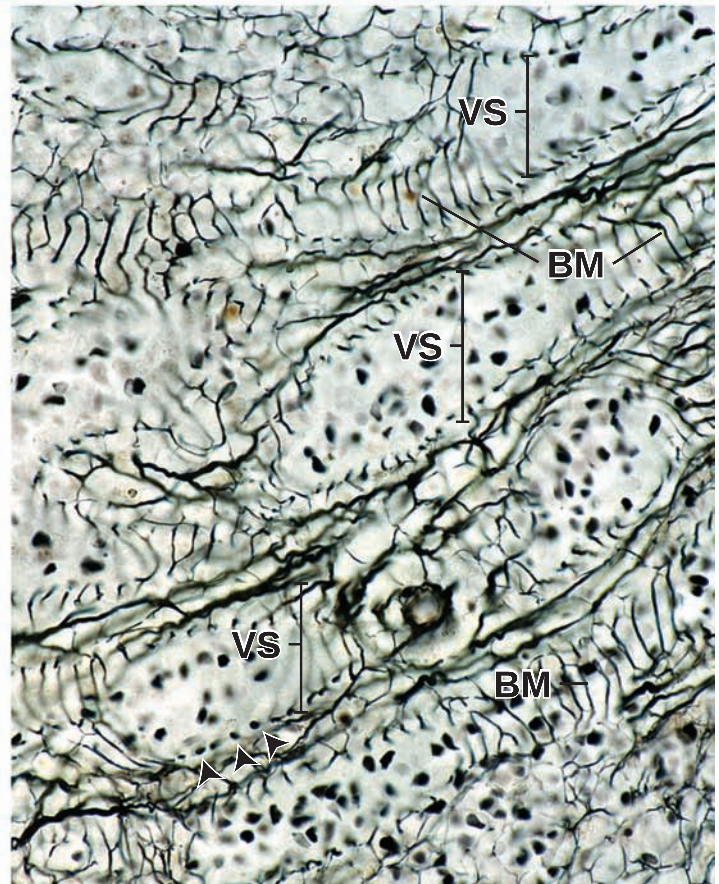

VS
BM
VS
VS
BM

LÁMINA 41 Timo

El **timo** es un órgano linfático que exhibe ciertas características estructurales únicas. El **estroma reticular** de sostén deriva del epitelio endodérmico y produce un retículo celular. No hay fibras reticulares asociadas con estas células; en su lugar, las células, denominadas **células epitelio-reticulares**, sirven como estroma. En los intersticios del retículo celular se acumulan linfocitos y estos dos elementos celulares, los linfocitos y las células epitelio reticulares, constituyen la mayor parte del órgano. Los precursores linfociticos que migran hacia el rudimento endodérmico del embrión, derivan del saco vitelino y, más tarde, de la médula ósea roja. Estos linfocitos proliferan y se tornan inmunocompetentes en el timo al diferenciarse en **linfocitos dependientes del timo** (es decir, linfocitos T). Algunos de estos linfocitos migran hacia otros tejidos para poblar las regiones dependientes del timo de los ganglios linfáticos y del bazo, como así también para alojarse en el tejido conjuntivo laxo. Muchos linfocitos mueren o son destruidos en el timo en el proceso aleatorio mediante el cual adquieren la habilidad de reconocer y reaccionar frente a los antígenos, se programan contra los antígenos "propios". Numerosos macrófagos están presentes para fagocitar esos linfocitos destruidos. Las células epitelio reticulares envainan el tejido conjuntivo perivascular del timo para formar la **barrera hematotímica**. Además, el timo no tiene vasos linfáticos aferentes. Por lo tanto, no puede reaccionar contra antígenos circulantes. El timo involuciona durante la adolescencia y suele ser difícil de reconocer en el adulto.

Una **cápsula** ***(Cap)*** de tejido conjuntivo rodea cada uno de los dos lóbulos del timo y envía trabéculas ***(T)*** hacia el parénquima para delimitar lobulillos. Los lobulillos no son unidades con separación completa, sino que se interconectan a causa de la índole discontinua de los cordones.



Timo, ser humano, H&E, 40X.

El exploración del timo con poco aumento permite comprobar que los lobulillo *(L)* consisten en una **corteza** *(C)* basófila muy teñida y una **médula** *(M)* más pálida y con relativa eosinofilia. La corteza contiene muchos linfocitos muy juntos, mientras que la médula contiene menos linfocitos y, por lo tanto, se encuentran más separados.



Timo, ser humano, H&E, 140X.

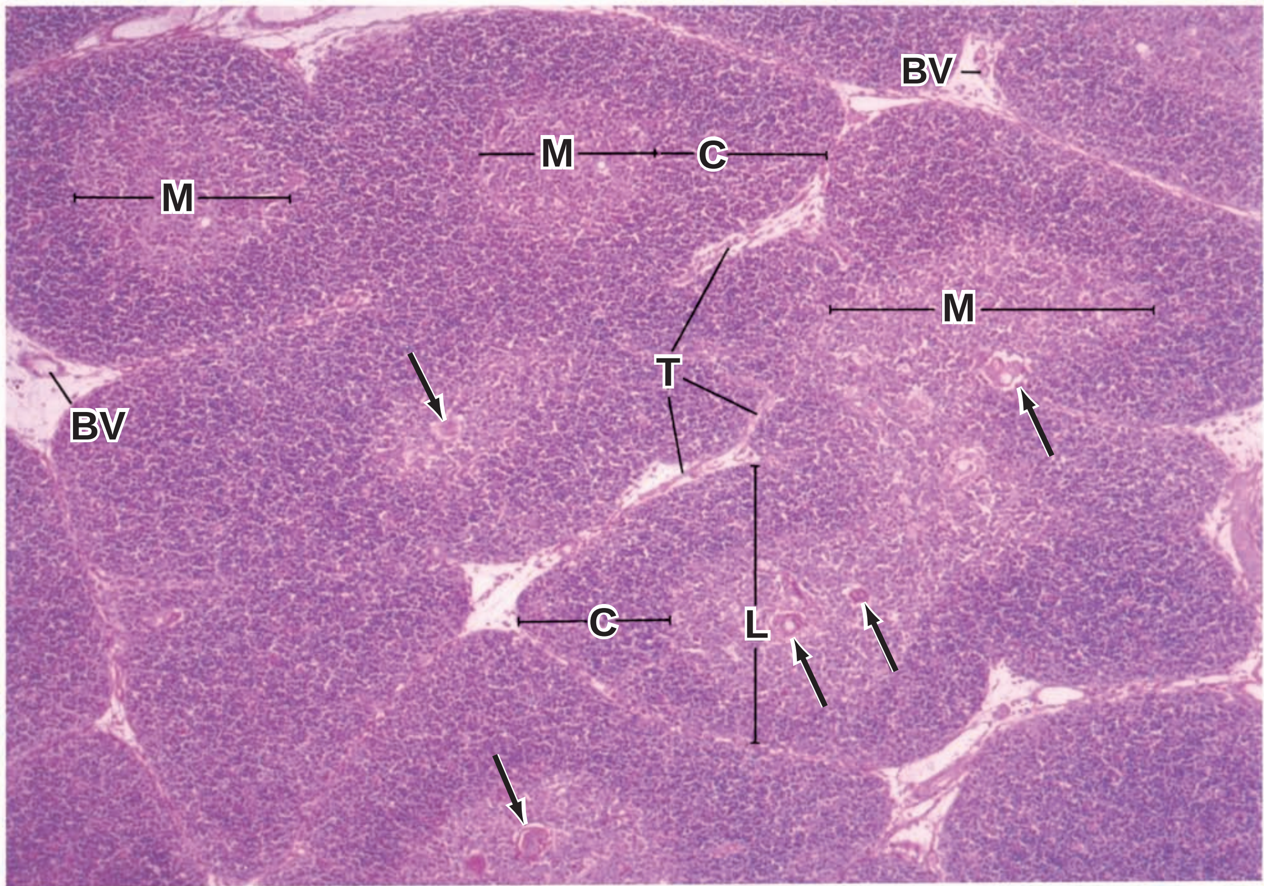
La diferencia relativa en la población de linfocitos (por unidad de superficie) y, en particular, la tinción de sus núcleos con hematoxilina, son la causa de la diferencia de aspecto entre la **corteza** (C) y la **médula** (M). Obsérvese que algunas regiones medulares tienen cierta semejanza con los centros germinativos de otros órganos linfáticos porque la médula aparece como regiones circulares aisladas *(extremo superior izquierdo de la figura de arriba)*. El componente medular, no obstante, es en realidad una masa ramificada continua que está rodeada por el tejido cortical. Por lo tanto, las siluetas medulares "aisladas" en realidad están unidas entre sí, aunque no en el plano de corte. Una indicación de esta continuidad, puede verse en la *mitad derecha de la figura de arriba*, donde la médula parece extenderse a través de varios lobulillos. Los principales componentes del timo son los linfocitos (timocitos) con sus característicos núcleos pequeños, redondeados e hipercromáticos y las células de sostén epitelio reticulares, con sus núcleos grandes y pálidos. Ambos tipos de células pueden distinguirse en la figura de la *derecha,* que corresponde a una vista con más aumento de la médula. Dado que tiene menos linfocitos, la médula es el sitio de elección para examinar las células epitelio-reticulares. El timo también contiene macrófagos, sin embargo, son difíciles de distinguir de las células epitelio reticulares.

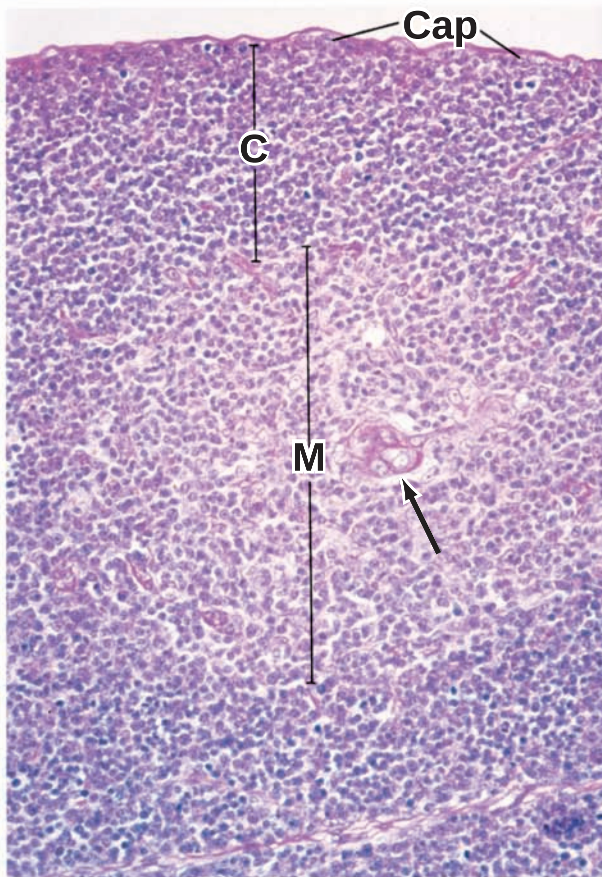


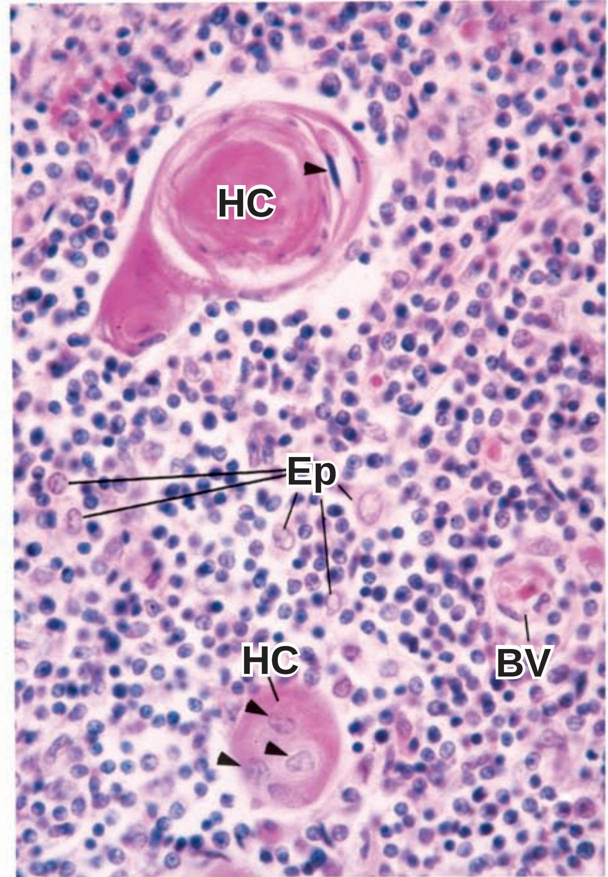
Médula, timo, ser humano, H&E, 600X.

La médula suele contener cantidades variables de cuerpos circulares, llamados **corpúsculos de Hassall**, o **corpúsculos tímicos** *(HC)*. Los corpúsculos son capas concéntricas de grandes **células epitelio-reticulares** *(Ep)* tipo VI aplanadas. Se tiñen bien con la eosina y pueden distinguirse fácilmente con poco aumento, como en la *figura superior y la inferior, a la izquierda (flechas)*. El centro del corpúsculo, en particular de uno grande, puede mostrar indicios de cornificación y verse bastante amorfo. El timo se mantiene como una estructura grande hasta la pubertad. En ese momento, ocurren los cambios regresivos que generan una reducción importante en la cantidad de tejido tímico. El timo joven es muy celular y contiene un mínimo de tejido adiposo. En cambio, en el timo de más edad, se encuentra mucho tejido adiposo entre los lobulillos. Con la involución continua, los adipocitos aparecen aún dentro de la corteza tímica misma. Además, en la periferia de la corteza tímica en involución, pueden encontrarse células plasmáticas ocasionales.

V, vasos sanguíneos
C, corteza
Cap, cápsula
Ep, células epitelio reticulares
HC, corpúsculos de Hassall
L, lobulillo
M, médula
T, trabéculas
puntas de flecha, núcleos de las células epitelio reticulares tipo VI de los corpúsculos de Hassall
flechas, corpúsculos de Hassall


BV
M
C
M
M
T
BV
C
L


Cap
C
M


HC
Ep
HC
BV

15

Sistema tegumentario



GENERALIDADES DEL SISTEMA TEGUMENTARIO

La **piel (cutis, tegumento)** y sus derivados constituyen el **sistema tegumentario**. La piel forma la cubierta externa del cuerpo y es su órgano más grande, ya que constituye del 15 % al 20 % de su masa total. La piel consta de dos estratos principales:

- **Epidermis**, compuesta por un epitelio estratificado plano cornificado que crece continuamente, pero mantiene su espesor normal por el proceso de descamación. La epidermis deriva del ectodermo.
- **Dermis**, compuesta por un tejido conjuntivo denso que imparte sostén mecánico, resistencia y espesor a la piel. La dermis deriva del mesodermo.

La **hipodermis** contiene cantidades variables de tejido adiposo organizado en lobulillos separados por tabiques de tejido conjuntivo. Se encuentra a más profundidad que la dermis y equivale a la **fascia subcutánea** de los anatomistas. En las personas bien alimentadas y en quienes viven en climas fríos, el tejido adiposo puede ser bastante grueso.

Los **derivados epidérmicos de la piel** (anexos cutáneos) comprenden las estructuras y los productos tegumentarios que siguen:

- **Folículos pilosos** y **pelo**
- **Glándulas sudoríparas**
- **Glándulas sebáceas**
- **Uñas**
- **Glándulas mamarias**

El sistema tegumentario cumple funciones esenciales relacionadas con su ubicación en la superficie externa.

La piel y sus anexos constituyen un órgano complejo compuesto por muchos tipos celulares diferentes. La diversidad de estas células y su capacidad para trabajar en conjunto proporcionan muchas funciones que permiten a la persona enfrentarse con el medio-ambiente externo. Las principales funciones de la piel son las siguientes:

- Actúa como una **barrera** que protege contra agentes físicos, químicos y biológicos del medio externo (es decir, barrera mecánica, barrera de permeabilidad, barrera ultravioleta).
- Provee **información inmunitaria** obtenida durante el procesamiento de antígenos a las células efectoras adecuadas del tejido linfático.
- Participa en la **homeostasis** mediante la regulación de la temperatura corporal y la pérdida de agua.
- Transmite **información sensitiva** acerca del medio externo al sistema nervioso.

- Desempeña **funciones endocrinas** mediante la secreción de hormonas, citocinas y factores de crecimiento al convertir moléculas precursoras en moléculas con actividad hormonal (vitamina D_3).
- Interviene en la **excreción** a través de la secreción exocrina de las glándulas sudoríparas, sebáceas y apocrinas.

Además, ciertas sustancias liposolubles pueden absorberse a través de la piel. Si bien en sí misma no es una función de la piel, esta propiedad se utiliza con frecuencia en la administración de agentes terapéuticos. Por ejemplo, la nicotina, las hormonas esteroides y los medicamentos contra el mareo, suelen administrarse a través de la piel en forma de pequeños apósitos o parches. Para reducir los **síntomas de abstinencia de nicotina** cuando se abandona el hábito de fumar, con frecuencia se utilizan parches de nicotina para proporcionar una dosis pequeña constante de nicotina que carece de los peligrosos efectos del humo del tabaco.

La piel se clasifica en fina y gruesa, un reflejo de su espesor y su ubicación.

El espesor de la piel varía sobre la superficie del cuerpo, desde menos de 1 mm a más de 5 mm. Sin embargo, la piel es, obviamente, diferente desde los puntos de vista macroscópico y microscópico en dos sitios: las palmas de las manos y las plantas de los pies. Estas regiones están sometidas a una fricción intensa, carecen de pelo y poseen una capa epidérmica mucho más gruesa que la piel de cualquier otro lugar. Esta piel sin pelos se denomina **piel gruesa**. En otros lugares, la piel posee una epidermis más delgada y se llama **piel fina**. Contiene folículos pilosos en casi toda su extensión.

Los términos piel gruesa y piel fina, como se utilizan en la descripción histológica, son nombres inapropiados y se refieren sólo al espesor de la capa epidérmica. Desde el punto de vista anatómico, la piel más gruesa se encuentra en la parte superior del dorso donde la dermis tiene un gran espesor. La epidermis de esta región, sin embargo, es comparable a la de piel fina que hay en otras partes del cuerpo. En cambio, en algunos otros sitios, como el párpado, la piel es muy delgada.



ESTRATOS DE LA PIEL

Epidermis

La **epidermis** está compuesta por un epitelio estratificado plano, en el que pueden identificarse cuatro estratos bien definidos. En el caso de la piel gruesa hay un quinto estrato (fig. 15-1 y 15-2). Desde la profundidad hasta la superficie, los estratos son:

- **Estrato basal**, también llamado **estrato germinativo** por la presencia de células con actividad mitótica, que son las células madre de la epidermis;
- **Estrato espinoso**, también llamado **capa espinocítica** o **de células espinosas** por el aspecto microscópico óptico característico de sus componentes celulares, los cuales tienen proyecciones cortas que se extienden de una célula a otra;
- **Estrato granuloso**, cuyas células contienen gránulos abundantes que se tiñen con intensidad;
- **Estrato lúcido**, limitado a la piel gruesa y considerado una subdivisión del estrato córneo y
- **Estrato córneo**, compuesto por células queratinizadas.

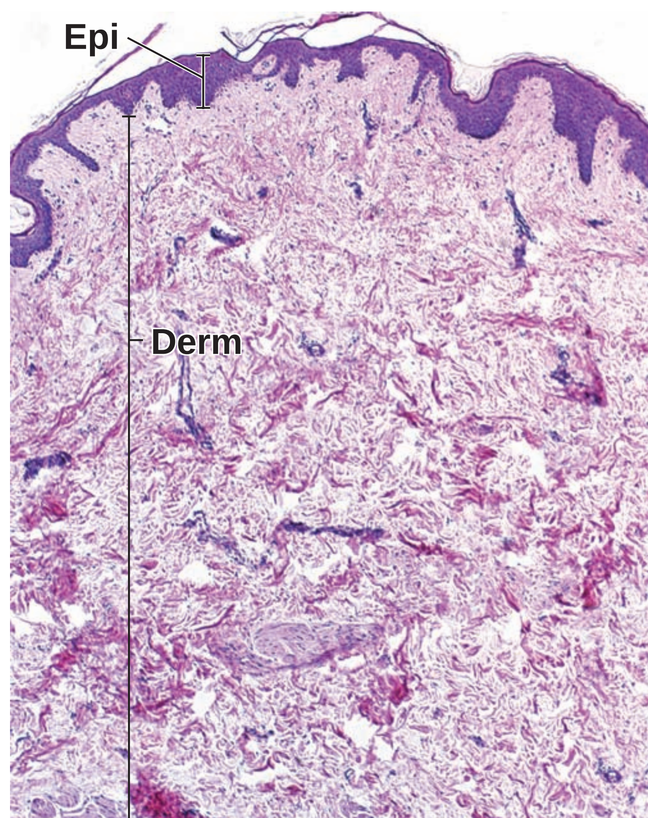


FIGURA 15-1 ▲ Fotomicrografía en las que se ven las capas de la piel fina. En esta muestra de piel humana teñida con hematoxilina y eosina (H&E), se pueden ver sus dos capas principales: la epidermis (*Epi*) y la dermis (*Derm*). La epidermis es la más superficial; consiste en un epitelio estratificado plano que está cornificado. La dermis se compone de dos capas: la capa papilar, que es la capa más superficial y es contigua a la epidermis y la capa reticular que es de ubicación más profunda. El límite entre estas dos capas no es visible; pero la capa papilar es más celular que la capa reticular. Además, los haces de fibras colágenas de la capa reticular son gruesos (se notan bien en la parte inferior de la figura); los de la capa papilar son finos. 45 X.

La diferenciación de células epiteliales constituye una forma especializada de apoptosis.

La diferenciación terminal de las células de la epidermis, que comienza con las divisiones celulares en el estrato basal, se considera una forma especializada de la apoptosis. Las células en el estrato granuloso exhiben la típica morfología nuclear apoptótica, incluida la fragmentación de su ADN. Sin embargo, la fragmentación celular asociada con la apoptosis normal, no se produce; en cambio, las células se llenan de filamentos de la proteína intracelular **queratina** y más tarde se descaman de la superficie cutánea.

El estrato basal tiene a su cargo la renovación de las células epidérmicas.

El **estrato basal** consiste en una capa celular de una sola célula de espesor que se apoya en la lámina basal (lámina 42, pág. 558). Contiene las células madre a partir de los cuales las nuevas células, los queratinocitos, se originan por división mitótica. Por esta razón, el estrato basal también se llama **estrato germinativo**. Las células son pequeñas y cúbicas o cilíndricas bajas. Tienen menos citoplasma que las células del estrato anterior; en consecuencia, sus núcleos están muy juntos. Los núcleos muy juntos, en combinación con el citoplasma basófilo de estas células, le

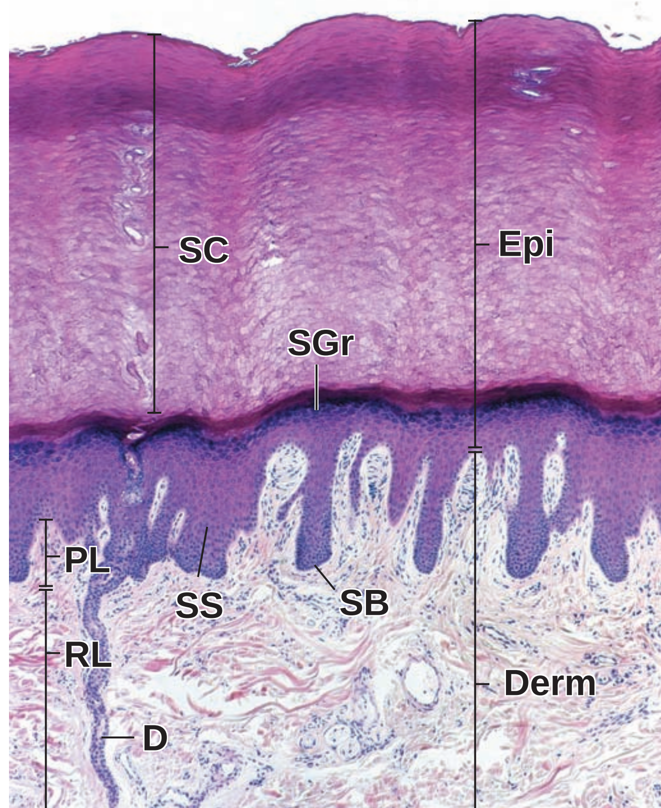


FIGURA 15-2 ▲ Fotomicrografía en la que se ven las capas de la piel gruesa. En esta muestra de piel obtenida de la planta del pie (humano) se ve la epidermis *(Epi)* que contiene un estrato córneo *(SC)* muy grueso. El resto de los estratos de la epidermis (salvo el estrato lúcido, que no aparece en este preparado), es decir, el estrato basal (SB), el estrato espinoso *(SS)* y el estrato granuloso *(SGr)* ,se ve bien en este corte teñido con H&E. El conducto de una glándula sudorípara *(D)* se puede ver a la izquierda mientras atraviesa la dermis *(Derm)* para después seguir un trayecto en espiral a través de la epidermis. En los sitios donde los conductos de la glándula sudorípara se introducen en la epidermis, se ven brotes epidérmicos en profundidad conocidos como *crestas interpapilares*. La dermis contiene papilas, protusiones de tejido conjuntivo que se encuentran entre las crestas interpapilares. Debe tenerse en cuenta también la mayor celularidad de la dermis papilar *(PL)* y que los haces de fibras colágenas de la dermis reticular *(RL)* son más gruesos que los de la dermis papilar. 65 X.

imparten un basofilia pronunciada al estrato basal. Las células basales también contienen cantidades variables de melanina (se describe más adelante) en su citoplasma que se transfiere desde los melanocitos vecinos intercalados en este estrato. Las células basales presentan muchas uniones celulares; las células están unidas entre sí y a los queratinocitos por los desmosomas y a la lámina basal subyacente por los hemidesmosomas. A medida que surgen por división mitótica en este estrato, los nuevos queratinocitos se trasladan al siguiente estrato para comenzar, así, su proceso de migración hacia la superficie. Este proceso termina cuando la célula se convierte en una célula queratinizada madura, que finalmente se descama en la superficie de la piel.

Las células del estrato espinoso exhiben proyecciones “espinosas” características.

El **estrato espinoso** tiene por lo menos menos varias células de espesor. Los **queratinocitos** en esta capa son más grandes que los del estrato basal. Presentan **múltiples evaginaciones citoplasmáticas** o espinas, que le dan su nombre a este estrato (fig. 15-3 y lámina 42, pág. 558). Las evaginaciones están unidas a evaginaciones semejantes de células contiguas por medio de **desmosomas**. Con el microscopio óptico, el sitio donde está el desmosoma aparece como un engrosamiento leve llamado nodo de Bizzozero. Las evaginaciones suelen ser visibles, en parte porque las células se encogen durante la preparación de la muestra y el espacio intercelular entre las espinas se expande. Debido a su apariencia, las células que constituyen esta capa con frecuencia se denominan **células espinosas** o **espinocitos**. A medida que las células maduran y se mueven hacia la superficie, aumentan de tamaño y se adelgazan en un plano paralelo a la superficie. Esta disposición es particularmente notable en las células espinosas más superficiales, donde los núcleos también se alargan en lugar de ser ovoides, para adecuarse a la forma aplanada adquirida por las células.

Las células del estrato granuloso contienen gránulos de queratohialina conspicuos.

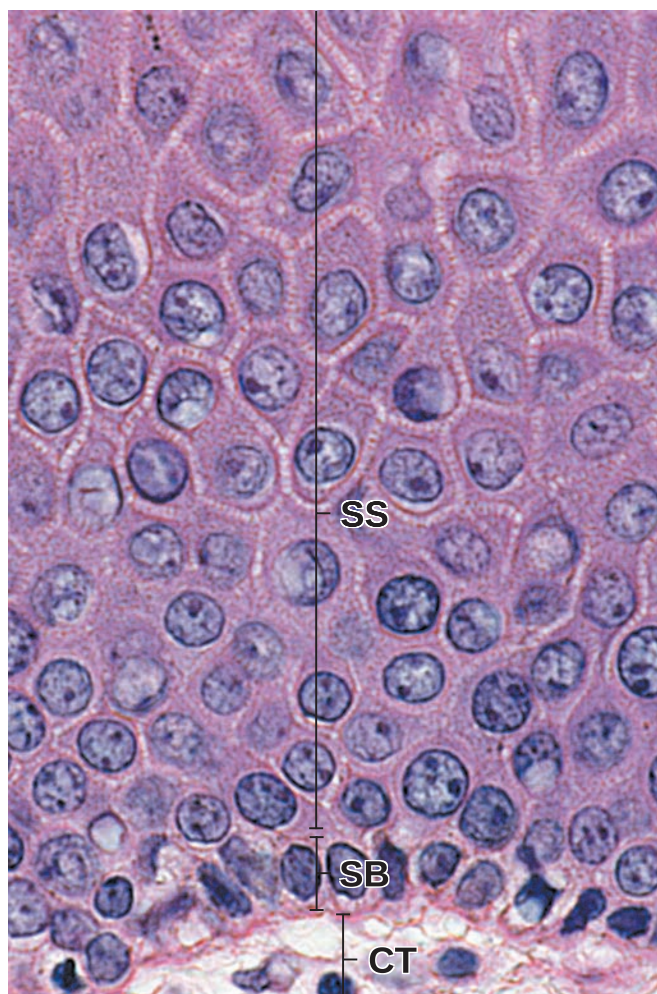


FIGURA 15-3 ▲ Fotomicrografía de los estratos basal y espinoso. La epidermis de la piel fina se muestra aquí con más aumento. La capa de una célula de espesor en la base de la epidermis justo por encima del tejido conjuntivo *(CT)* de la dermis, es el estrato basal *(SB)*. Las células de esta capa están apoyadas sobre la membrana basal. Una capa denominada *estrato espinoso (SS)* se encuentra justo por encima del estrato basal. Se compone de células que tienen “espinas” en sus superficies. Estas evaginaciones de aspecto espinoso están unidas a las evaginaciones espinosas de las células contiguas por medio de desmosomas y en conjunto se ven como puentes intercelulares. 640 X.

El **estrato granuloso** es la capa más superficial de la porción no queratinizada de la epidermis. Este estrato tiene de una a tres células de espesor. Los **queratinocitos** en esta capa contienen muchos **gránulos de queratohialina**, de ahí el nombre del estrato. Estos gránulos contienen proteínas con cistina e histidina abundantes, las cuales son las precursoras de la proteína **filagrina**, que aglomera los **filamentos de queratina** que se hallan dentro de las células cornificadas del estrato córneo. Los gránulos de queratohialina tienen una forma irregular y un tamaño variable. En los cortes histológicos de rutina, se identifican con facilidad debido a su basofilia intensa.

El estrato córneo consiste en células escamosas anucleadas repletas de filamentos de queratina.

Por lo general, hay una transición brusca entre las células nucleadas del estrato granuloso y las anucleadas, planas y desecadas del **estrato córneo**. Las células del estrato córneo son las más diferenciadas de la epidermis. Pierden su núcleo y sus orgánulos citoplasmáticos y se llenan casi por completo con los filamentos de queratina. En la porción más profunda de este estrato, la gruesa membrana plasmática de estas células queratinizadas cornificadas está cubierta por fuera con una capa extracelular de lípidos que forman el componente principal de la **barrera contra el agua** en la epidermis.

El estrato córneo es la capa de espesor más variable y es la de mayor grosor en la piel gruesa. El espesor de este estrato constituye la principal diferencia entre la epidermis de la piel gruesa y fina. Esta capa córnea se torna aún más gruesa en los sitios sometidos a una fricción mayor, como ocurre en la formación de callos en las palmas de las manos y en los pulpejos de los dedos.

El **estrato lúcido**, considerado una subdivisión del estrato córneo por algunos histólogos, normalmente sólo se observa bien en la piel gruesa. Con el microscopio óptico, suele presentar un aspecto refráctil (birrefringente) y se tiñe poco. Este estrato muy refráctil contiene células eosinófilas en las que el proceso de cornificación está muy avanzado. El núcleo y los orgánulos citoplasmáticos se destruyen y desaparecen a medida que la célula se llena gradualmente de queratina.

Dermis

La adherencia de la epidermis a la dermis está potenciada por un aumento de la interfaz entre los tejidos.

Vista con el microscopio óptico, la unión entre la epidermis y la dermis (**unión dermoepidérmica**) exhibe un contorno muy irregular, excepto en la piel más fina. Los cortes de piel perpendiculares a la superficie permiten observar abundantes evaginaciones digitiformes del tejido conjuntivo, llamadas **papilas dérmicas**, que se extienden hacia la superficie profunda de la epidermis (v. fig. 15-1 y 15-2). Las papilas se complementan con lo que parecen ser protuberancias similares a la epidermis, llamadas **crestas epidérmicas** o **crestas interpapilares**, que se hunden en la dermis. Sin embargo, si el plano de corte es paralelo a la superficie de la epidermis y pasa a través de las papilas dérmicas, el tejido epidérmico se ve como una lámina continua de epitelio, que contiene islotes circulares de tejido conjuntivo. Estos islotes son los cortes transversales de papilas dérmicas digitiformes verdaderas, que se extienden hacia la superficie basal de la epidermis. En los sitios donde la piel está sometida a mayor tensión mecánica, las crestas epidérmicas son mucho más profundas (el epitelio es más grueso) y las papilas dérmicas son mucho más largas y están más juntas, lo que crea un límite más extenso entre la dermis y la epidermis. Este fenómeno es particularmente evidente en los cortes histológicos que incluyen las superficies palmar y dorsal de la mano, como ocurre en el corte de un dedo.

CUADRO 15-1 Correlación clínica: tipos de cáncer de origen epidérmico

Tres tipos principales de cáncer de piel se originan a partir de células de la epidermis. En general, el cáncer de piel es causado por la exposición prolongada y sin protección a la radiación ultravioleta de la luz solar. El tipo más común es el **carcinoma de células basales** que, bajo el microscopio, como su nombre lo indica, parece estar compuesto por células del estrato basal de la epidermis. El carcinoma de células basales es un tumor de crecimiento lento que, por lo general, no produce metástasis. Normalmente, las células cancerosas surgen de la protuberancia folicular de la vaina radicular externa del folículo piloso. En casi todos los casos de carcinoma de células basales, el tratamiento recomendado es la extirpación quirúrgica del tumor.

El segundo tipo de cáncer de piel más común es el carcinoma de células escamosas con más de 200 000 casos por año. Las personas con este tipo de cáncer suelen adquirir una placa o un pequeño nódulo indoloro que está rodeado por un área de inflamación. El **carcinoma de células escamosas** se caracteriza por células muy atípicas en todos los niveles de la epidermis (carcinoma *in situ*). La fragmentación de la membrana basal produce la propagación (metástasis) de las células neoplásicas a los ganglios linfáticos. El carcinoma de células escamosas es conocido por patrones de diferenciación variables, que comprenden desde las células escamosas poligonales dispuestas en lobulillos ordenados y zonas de cornificación hasta células redondeadas con focos de necrosis y células queratinizadas individuales ocasionales. El tratamiento del carcinoma de células escamosas depende del tipo histológico, el tamaño y la ubicación del tumor. Puede incluir la extirpación quirúrgica, el raspado y electrodesecación, la crioterapia (congelación con nitrógeno líquido) o la quimioterapia o la radioterapia. Para las recidivas locales del cáncer de piel, se está utilizando el procedimiento quirúrgico micrográfico de Moh. Este procedimiento comprende la extracción por afeitado de capas delgadas de epidermis, una a una, y su examen microscópico para detectar la presencia de células malignas. Cuando el material del afeitado está libre de cáncer, la cirugía se considera terminada. Este método conserva tantas capas epidérmicas no afectadas como sea posible, al tiempo que se asegura de que se hayan eliminado todas las células neoplásicas.

(continúa en página 533)

CUADRO 15-1 Correlación clínica: tipos de cáncer de origen epidérmico (continuación)

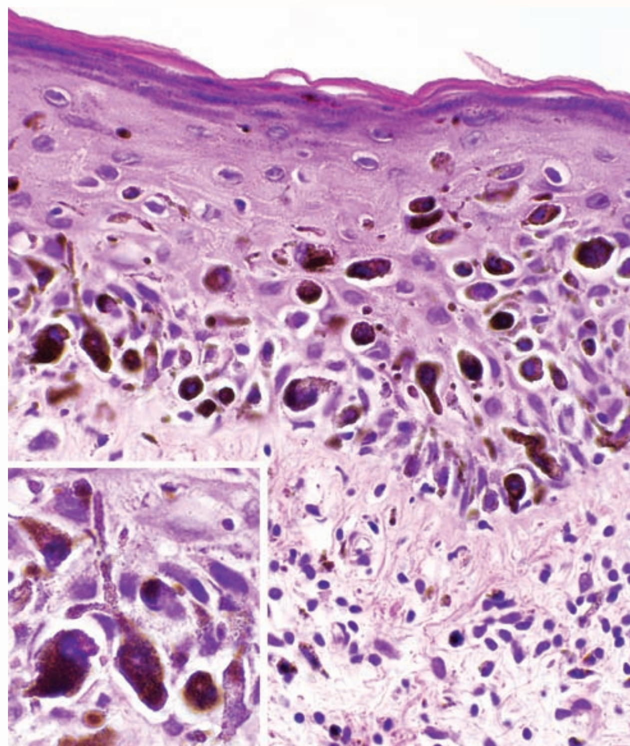


FIGURA C15-1.1 ▲ Fotomicrografía de una lesión de melanoma maligno en la etapa inicial de la fase de crecimiento. Este corte de piel muestra una capa de la epidermis que contiene células atípicas (hiperplásicas) repletas de gránulos de pigmento melánico pardo oscuro. Estas células representan melanocitos atípicos que normalmente sólo se encuentran en el estrato basal de la epidermis. En esta etapa de la enfermedad, estos melanocitos anormales migran a las capas superiores de la epidermis (hiperplasia melanocítica). En la dermis hay dispersos pequeños nidos de células atípicas. Debe tenerse en cuenta la acumulación de linfocitos en la dermis superficial. 320 X. El **recuadro** muestra con más aumento un nido de melanocitos con procesos claramente visibles que contienen gránulos de melanina. 640 X.

El **melanoma maligno** es la forma más grave de cáncer de piel, si no se identifica en una etapa inicial y se extirpa quirúrgicamente. Las células individuales del melanoma, que se originan a partir de melanocitos, contienen grandes núcleos con contornos irregulares y nucléolos eosinófilos prominentes. Estas células, se acumulan en nidos o se dispersan por todo el espesor de la epidermis (fig. C15-1.1). Pueden alojarse sólo en la epidermis (melanoma *in situ*) o extenderse por la capa papilar subyacente de la dermis. Con el paso del tiempo, el melanoma sufre una **fase de crecimiento radial**. Los melanocitos proliferan en todas direcciones, hacia arriba en la epidermis, hacia abajo en la dermis y periféricamente en la epidermis. En esta etapa inicial, el melanoma tiene la tendencia a no producir metástasis. En la superficie de la piel, se presenta como una lesión multicolor de pigmentación irregular, de aspecto negro con partes pardas oscuras o pardas claras y una mezcla de rosa a rojo o tonalidades de azul (fig. C15-1.2). Algún tiempo después (alrededor de un año o dos), los melanocitos exhiben actividad mitótica y forman nódulos redondeados que crecen perpendicularmente a la superficie de la piel. En esta **fase de crecimiento vertical**, los melanocitos muestran poca pigmentación o carecen de ella y, por lo general, producen metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

La **regla ABCD** es útil para recordar los signos y síntomas del melanoma (v. fig. C15-1.2.):

- **A**simétrico en cuanto a la lesión cutánea.
- **B**orde irregular de la lesión.
- **C**olor variable: los melanomas suelen tener colores múltiples.
- **D**iámetro de la lesión cutánea; es muy probable que los lunares de más de 6 mm sean sospechosos.

La cirugía es el tratamiento de elección para el melanoma maligno localizado en la piel. Para el melanoma maligno avanzado se utiliza un enfoque multidisciplinario, incluida la cirugía combinada con quimioterapia o inmunoterapia con tratamiento coadyuvante.



FIGURA C15-1.2 ▲ Fotografía de la piel con melanoma maligno durante la fase de crecimiento radial. En este paciente, la lesión relativamente plana y de pigmentación multicolor irregular, corresponde a un melanoma maligno. El nódulo más grande es de coloro negro como el ébano. Se encuentra junto a una zona levemente elevada de tonos que van del pardo oscuro al pardo claro, con dos nódulos más pequeños de color rojizo. En esta etapa inicial, los melanocitos crecen en todas direcciones, hacia arriba en la epidermis, hacia abajo en la dermis y periféricamente en la epidermis. (Reproducido de Storm CA, Elder DE. The Skin. In: Rubin R, Strayer DS (eds): *Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine,* 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008).

En la piel gruesa hay crestas dérmicas verdaderas, además de las papilas dérmicas.

Las **crestas dérmicas** tienden a tener una disposición paralela, con las papilas dérmicas ubicadas entre ellas. Estas crestas forman un patrón distintivo que es genéticamente singular en cada individuo y se refleja en la aparición de surcos y pliegues epidérmicos que se ven en la superficie cutánea. Estos patrones son el fundamento de la ciencia de la **dermatoglifia** o identificación de huellas dactilares y plantares.

Las crestas y papilas dérmicas son muy prominentes en la piel gruesa de las superficies palmares y plantares. Aquí, la superficie basal de la epidermis supera ampliamente la de su superficie libre. Por lo tanto, el estrato germinativo está extendido sobre una gran superficie; si se supone que su ritmo de mitosis es casi constante, entran más células por unidad de tiempo en el estrato córneo de la piel gruesa que en el de la piel fina. Se cree que estas células adicionales son la causa del espesor mayor del estrato córneo en la piel gruesa.

Los hemidesmosomas fortalecen la adhesión de la epidermis al tejido conjuntivo subyacente.

Cuando se estudia con el microscopio electrónico de transmisión (MET), la superficie basal de las células epidérmicas exhibe un patrón de protuberancias citoplasmáticas irregulares que aumentan la superficie de unión entre la célula epitelial y su lámina basal subyacente. Una serie de **hemidesmosomas** une los filamentos intermedios del citoesqueleto con la lámina basal. Además, también están presentes las **adhesiones focales** que vinculan los filamentos de actina en la lámina basal. Estas uniones de anclaje especializados se comentan en las páginas 153-154.

La dermis está compuesta por dos capas: la dermis papilar y la dermis reticular.

La exploración de todo el espesor de la dermis con el microscopio óptico, permite identificar dos capas de estructura bien definida.

- La **dermis papilar**, la capa más superficial, consiste en tejido conjuntivo laxo ubicado justo debajo de la epidermis (lámina 43, pág. 560). Las fibras colágenas en esta parte de la dermis no son tan gruesas como las de la porción más profunda. Esta delicada red colágena contiene sobre todo moléculas de colágeno tipo I y tipo III. De igual modo, las fibras elásticas son filiformes y se organizan en una red irregular. La dermis papilar es relativamente delgada e incluye la sustancia de las papilas y crestas dérmicas. Contiene vasos sanguíneos que irrigan la epidermis pero no entran en ella. También contiene evaginaciones nerviosas que, o bien terminan en la dermis o penetran la lámina basal para introducirse en el compartimento epitelial. Debido a que los vasos sanguíneos y las terminaciones nerviosas sensoriales se concentran en esta capa, son particularmente evidentes en las papilas dérmicas.
- La **dermis reticular** es profunda con respecto a la dermis papilar. Si bien su espesor varía en diferentes partes de la superficie corporal, siempre es bastante más gruesa y contiene menos células que la dermis papilar. Se caracteriza por los gruesos haces irregulares de fibras de colágeno, en su mayoría tipo I, y por las fibras elásticas menos delicadas. Las fibras de colágeno y elásticas no están orientadas al azar, sino que forman las líneas regulares de tensión de la piel llamadas **líneas de Langer**. Cuando las incisiones cutáneas paralelas a las líneas de Langer se curan, dejan cicatrices menos prominentes.

En la piel de las aréolas, del pene, del escroto y del periné, las células del músculo liso forman una red laxa en las partes más profundas de la dermis reticular. Esta disposición causa las arrugas de la piel en estos sitios, en particular en los órganos eréctiles.

Justo debajo de la dermis reticular pueden encontrarse capas de tejido adiposo, músculo liso y, en algunos sitios, músculo estriado.

El **panículo adiposo** es una **capa de tejido adiposo** de espesor variable, que se ubica en un plano más profundo que la dermis reticular. Esta capa es un importante sitio de almacenamiento de energía y también funciona como aislante. Es bastante gruesa en personas que viven en climas fríos. Esta capa y su tejido conjuntivo laxo asociado, constituyen la **hipodermis** o **fascia subcutánea** (tejido celular subcutáneo).

Las células musculares lisas, individuales o en forma de pequeños fascículos, que se originan en esta capa forman los **músculos erectores del pelo** que conectan la parte profunda de los folículos pilosos con la dermis más superficial. La contracción de estos músculos en los seres humanos produce la erección de los pelos y el fruncimiento en la piel llamada, conocido como “piel de gallina”. En los animales, la erección de los pelos funciona tanto en la regulación térmica como en las reacciones de amedrentamiento.

En muchos animales hay una delgada capa de músculo estriado, el **panículo carnoso**, debajo de la fascia subcutánea. Si bien en gran parte es vestigial en los seres humanos, permanece bien definido en la piel del cuello, en la cara y en el cuero cabelludo, donde constituye el músculo **platisma** y los otros **músculos de la expresión facial**.



CÉLULAS DE LA EPIDERMIS

Las células de la epidermis pertenecen a cuatro tipos celulares diferentes:

- **Queratinocitos**, que son células epiteliales altamente especializadas diseñadas para cumplir una función muy específica: la separación del organismo de su medioambiente. Constituyen el 85 % de las células de la epidermis.
- **Melanocitos**, que son las células productoras de pigmento de la epidermis. Constituyen alrededor del 5 % de las células de la epidermis.
- **Células de Langerhans**, que participan en la respuesta inmunitaria. Constituyen entre el 2 % y el 15 % de las células de la epidermis.
- **Células de Merkel**, que están asociadas con terminaciones nerviosas sensitivas. Constituyen entre el 6 % y el 10 % de las células de la epidermis.

Queratinocitos

El **queratinocito** es el tipo celular predominante de la epidermis. Estás células se originan en el estrato epidérmico basal. Al abandonar este estrato, los queratinocitos pasan a cumplir dos actividades esenciales.

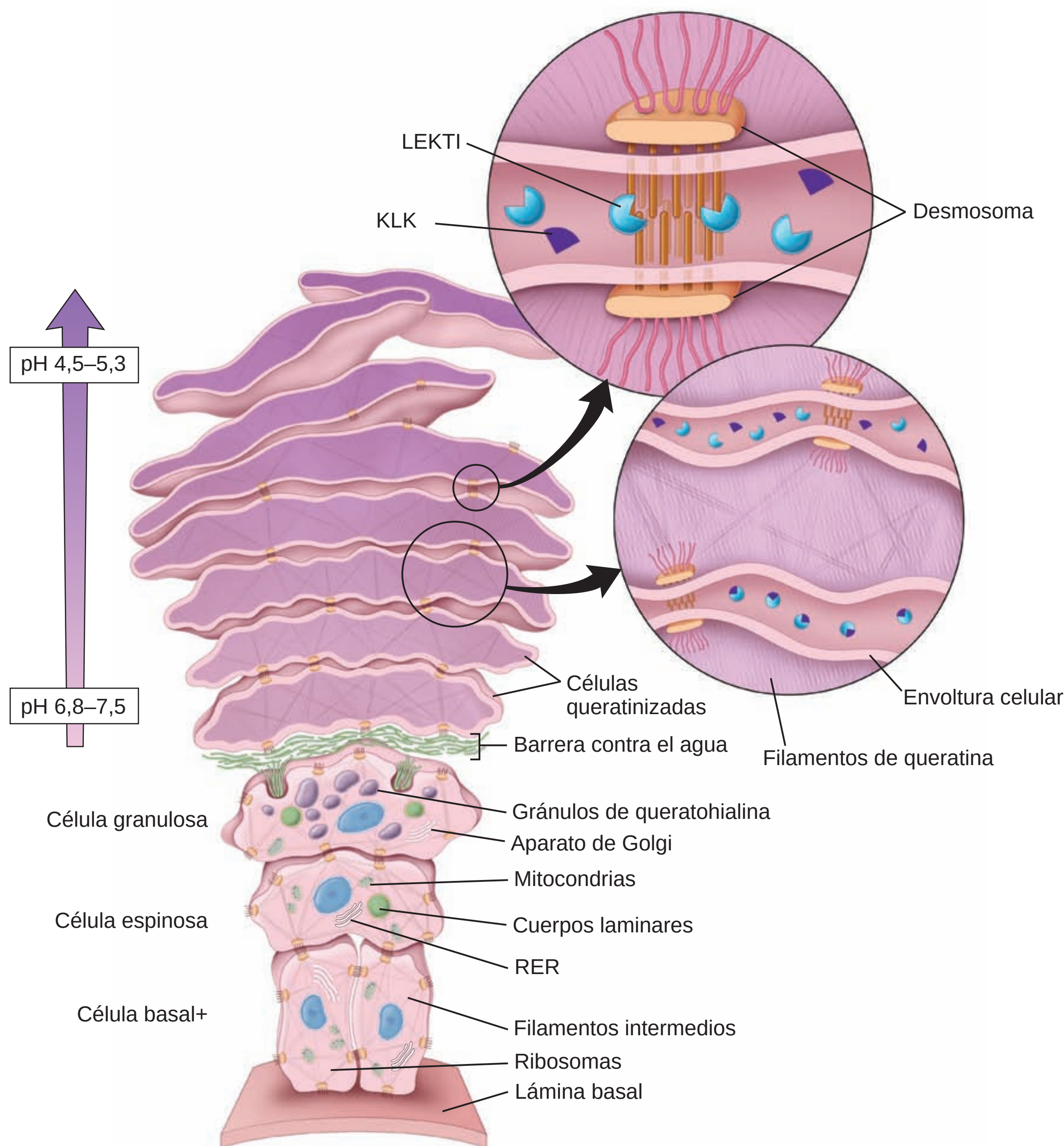


FIGURA 15-4 ▲ Diagrama esquemático de los queratinocitos en la epidermis. La figura ilustra las diferentes etapas del ciclo de vida del queratinocito en su migración desde la capa basal hasta la superficie de la piel, desde donde se exfolia. La célula basal comienza a sintetizar filamentos intermedios (queratina); éstos se agrupan en haces y con el microscopio óptico se ven en la forma de tonofibrillas. Después, esta célula entra en el estrato espinoso, donde continúa la síntesis de filamentos intermedios. En la parte más superficial del estrato espinoso, las células comienzan a producir gránulos de queratohialina que contienen proteínas asociadas con los filamentos intermedios y cuerpos laminares que contienen glucolípidos. En el estrato granuloso, la célula expulsa los cuerpos laminares que contribuyen a la formación de la barrera epidérmica contra el agua; el resto del citoplasma de la célula contiene abundantes gránulos de queratohialina que, en asociación estrecha con los tonofilamentos, forman la envoltura celular. Las células superficiales están queratinizadas; contienen una envoltura celular gruesa y haces de tonofilamentos en una matriz especializada. La descamación de las células queratinizadas es controlada por el pH que regula la actividad de las KLK y su interacción con el LEKTI. Los queratinocitos situados cerca del estrato granuloso exhiben un pH neutro, que mantiene las interacciones desmosómicas y en la matriz extracelular permite una fuerte interacción entre el LEKTI y sus dianas, las KLK. A medida que el pH se acidifica hacia la superficie de la piel, el LEKTI y las KLK se disocian, lo cual permite que las proteinasas se activen y busquen otras dianas proteicas en el espacio extracelular. En las capas más superficiales de queratinocitos, el pH es lo suficientemente bajo como para que las moléculas de KLK activas digieran las proteínas de los desmosomas. En conjunto con otras actividades de proteinasa, esta acción conduce a una degradación completa de las uniones desmosómicas, lo que resulta en el desprendimiento de la capa más superficial de queratinocitos. *RER*, retículo endoplásmico rugoso.

- Producen **queratinas (citoqueratinas)**, las principales proteínas estructurales heteropoliméricas de la epidermis (v. tabla 2-3, pág. 64). Las queratinas forman filamentos intermedios; constituyen casi el 85 % de los queratinocitos diferenciados por completo.
- Participan en la formación de la **barrera epidérmica contra el agua**.

Los queratinocitos del estrato basal contienen abundantes ribosomas libres, filamentos intermedios (queratina) de 7 nm a 9 nm dispersos, un pequeño aparato de Golgi, mitocondrias y retículo endoplásmico rugoso (RER). El citoplasma de los queratinocitos inmaduros aparece basófilo en los cortes histológicos, debido a la gran cantidad de ribosomas libres, la mayoría de los cuales participan en la síntesis de queratina, que después se ensambla en los **filamentos de queratina**. Estos filamentos se clasifican como filamentos intermedios, aunque lo más común es que se llamen **tonofilamentos**.

A medida que las células entran y se mueven a través del estrato espinoso, la síntesis de filamentos de queratina continúa, y éstos se agrupan en haces lo bastante gruesos como para ser visibles con el microscopio óptico. Estos haces se llaman **tonofibrillas**. El citoplasma se torna eosinófilo por la reacción tintorial de las tonofibrillas que lo llenan cada vez más.

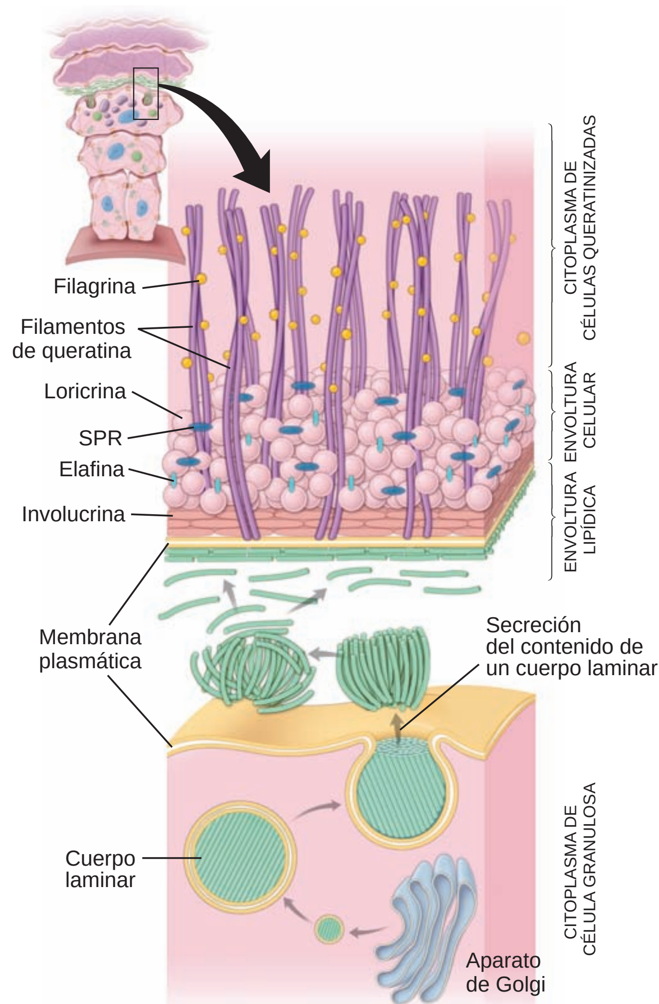


FIGURA 15-5 ▲ Diagrama esquemático de la barrera epidérmica contra el agua. La mezcla heterogénea de glucoesfingolípidos, fosfolípidos, y ceramidas forma las laminillas de los cuerpos laminares. Los cuerpos laminares, producidos en el aparato de Golgi, se secretan por exocitosis hacia los espacios intercelulares entre el estrato granuloso y el estrato córneo, donde forman la envoltura lipídica. La disposición laminar de moléculas de lípidos se ilustra en el espacio intercelular justo debajo de la membrana plasmática engrosada, que forma la envoltura celular de queratinocitos cornificados. La parte más interna de la envoltura celular consiste principalmente en moléculas de loricrina *(esferas rosadas)* que están interconectadas a través de elafina y proteínas pequeñas con prolina abundante *(SPR)*. La capa contigua a la superficie citoplasmática de la membrana plasmática está compuesta por dos proteínas muy apretadas entre sí, la involucrina y la cistatina α. En la envoltura celular están fijados filamentos de queratina (tonofilamentos) unidos por filagrina.

Los gránulos de queratohialina contienen proteínas asociadas con los filamentos intermedios, que contribuyen a la aglomeración de los filamentos de queratina.

En la parte superior del estrato espinoso (fig. 15-4), los ribosomas libres dentro de los queratinocitos comienzan a sintetizar **gránulos de queratohialina**, que se convierten en la característica distintiva de las células en el estrato granuloso (lámina 42, pág. 558). Los gránulos de queratohialina contienen las dos principales proteínas asociadas con los filamentos intermedios, la filagrina y la tricohialina. La aparición de los gránulos y la expresión de la filagrina en los queratinocitos, se utilizan a menudo como un marcador clínico para el inicio de la fase final de la apoptosis. A medida que la cantidad de gránulos aumenta, su contenido se libera en el citoplasma de los queratinocitos. La filagrina y la tricohialina funcionan como promotoras de la aglomeración de los filamentos de queratina en tonofibrillas, lo cual inicia la conversión de células granulares en las células cornificadas. Este proceso se denomina **cornificación** y se produce en 2 h a 6 h, el tiempo que tardan las células en abandonar el estrato granuloso y entrar en el estrato córneo. Las fibrillas de queratina que se forman en este proceso son de **queratina blanda**, a diferencia de la **queratina dura** del cabello y de las uñas (v. más adelante).

La transformación de una célula granulosa en una queratinizada, también comprende la desintegración del núcleo y otros orgánulos y el engrosamiento de la membrana plasmática. Esto se acompaña de un cambio en el pH, que disminuye desde cerca del punto neutro (pH 7,17) en el estrato granuloso hasta un pH ácido en la superficie del estrato córneo, con valores que oscilan entre 4,5 y 6.

La descamación de los querantocitos superficiales del estrato córneo es regulada por la degradación proteolítica de los desmosomas de las células.

Las células se exfolian o descaman de la superficie del estrato córneo con regularidad. La **exfoliación continua** de los queratinocitos superficiales es un proceso proteolítico regulado que comprende la degradación de los desmosomas de las células. Las **serina peptidasas relacionadas con la calicreína** humanas, como la **KLK5**, la **KLK7** y la **KLK14** causan la escisión desmosómica en una manera dependiente de pH. Un inhibidor fisiológico de la serina proteasa, el **inhibidor linfoepitelial de tipo Kazal (LEKTI)**, a través de sus interacciones con las KLK en un pH neutro, impide la escisión desmosómica. Sin embargo, conforme el pH disminuye en las porciones más superficiales del estrato córneo, según se comentó, el LEKTI libera las KLK en forma progresiva en el pH más bajo

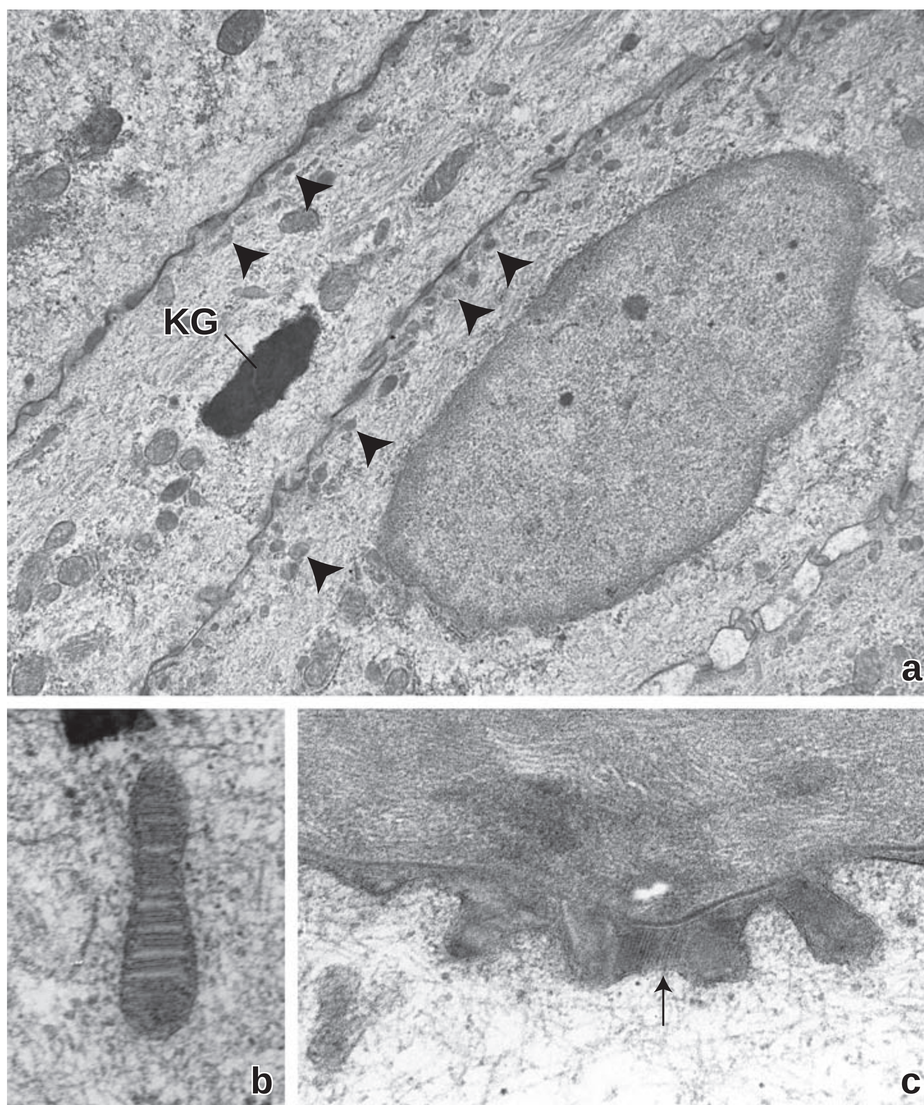


FIGURA 15-6 ▲ Fotomicrografías electrónicas de queratinocitos. a. Una gran parte del citoplasma de los queratinocitos está ocupada por tonofilamentos. Uno de los queratinocitos exhibe un gránulo de queratohialina *(KG)*. Cerca de la membrana plasmática orientada hacia la superficie *(arriba, a la izquierda)*, dos queratinocitos contienen cuerpos laminares *(puntas de flecha)*. 8 500 X. **b.** Cuerpo laminar visto con más aumento. 135 000 X. **c.** Parte de una célula queratinizada y el queratinocito subyacente. Entre las células se halla el contenido de los cuerpos laminares, que se expulsó hacia el espacio intercelular *(flecha)* para formar la envoltura lipídica. 90 000 X. (Gentileza del Dr. Albert I. Farbman).

y, así, permite que estas enzimas degraden los desmosomas y determina la separación de los queratinocitos (v. fig. 15-4). En condiciones normales, el proceso permite una renovación controlada de la epidermis por medio de su gradiente de pH. Recientemente, se identificaron mutaciones patógenas en el gen llamado **inhibidor de la serina proteasa de tipo Kazal 5 (SPINK5)**, que codifica el LEKTI. El **síndrome de Netherton**, un trastorno genético infrecuente asociado con un gen SPINK5 defectuoso, se caracteriza por una disminución de la función cutánea de barrera, enrojecimiento generalizado de la piel (eritrodermia) y descamación.

Los cuerpos laminares contribuyen a la formación de la barrera epidérmica intercelular contra el agua.

Una **barrera epidérmica contra el agua** es esencial para los epitelios "secos" de los mamíferos y es responsable de **mantener la homeostasis corporal**. La barrera se establece principalmente por dos factores en los queratinocitos en diferenciación terminal: 1) el depósito de proteínas insolubles en la superficie interna de la membrana plasmática y 2) una capa de lípidos que se adhiere a la superficie externa de la membrana plasmática.

A medida que los queratinocitos en el estrato espinoso comienzan a producir gránulos de queratohialina, también producen unas vesículas limitadas por membrana que reciben el nombre de **cuerpos laminares (gránulos de revestimiento de la membrana)**. Estos cuerpos laminares son orgánulos limitados por membrana, de forma tubular u ovoide, exclusivos de las células de mamífero. Las células espinosas y granulares sintetizan una mezcla heterogénea de los **lípidos probarrera** y sus respectivas **enzimas procesadoras de lípidos**, como glucoesfingolípidos, fosfolípidos, ceramidas, esfingomielinasa ácida y fosfolipasa A_2 secretora; esta mezcla pasa al interior de los cuerpos laminares que se forman en el aparato de Golgi (fig. 15-5). Además, los cuerpos laminares contienen proteasas (es decir, enzima quimiotríptica SC, catepsina D, fosfatasa ácida, glucosidasas, inhibidores de proteasa). El contenido de los gránulos se secreta por exocitosis hacia el espacio intercelular entre el estrato granuloso y el estrato córneo. La formación de la **barrera epidérmica contra el agua** (fig. 15-6), es producto de la organización que tienen estas láminas lipídicas intercelulares. Además de su importante papel en la homeostasis de la barrera, los cuerpos laminares participan en la formación de la envoltura cornificada, en la descamación de las células cornificadas y en las defensas antimicrobianas de la piel.

Así, la **barrera epidérmica contra el agua** se compone de dos elementos estructurales:

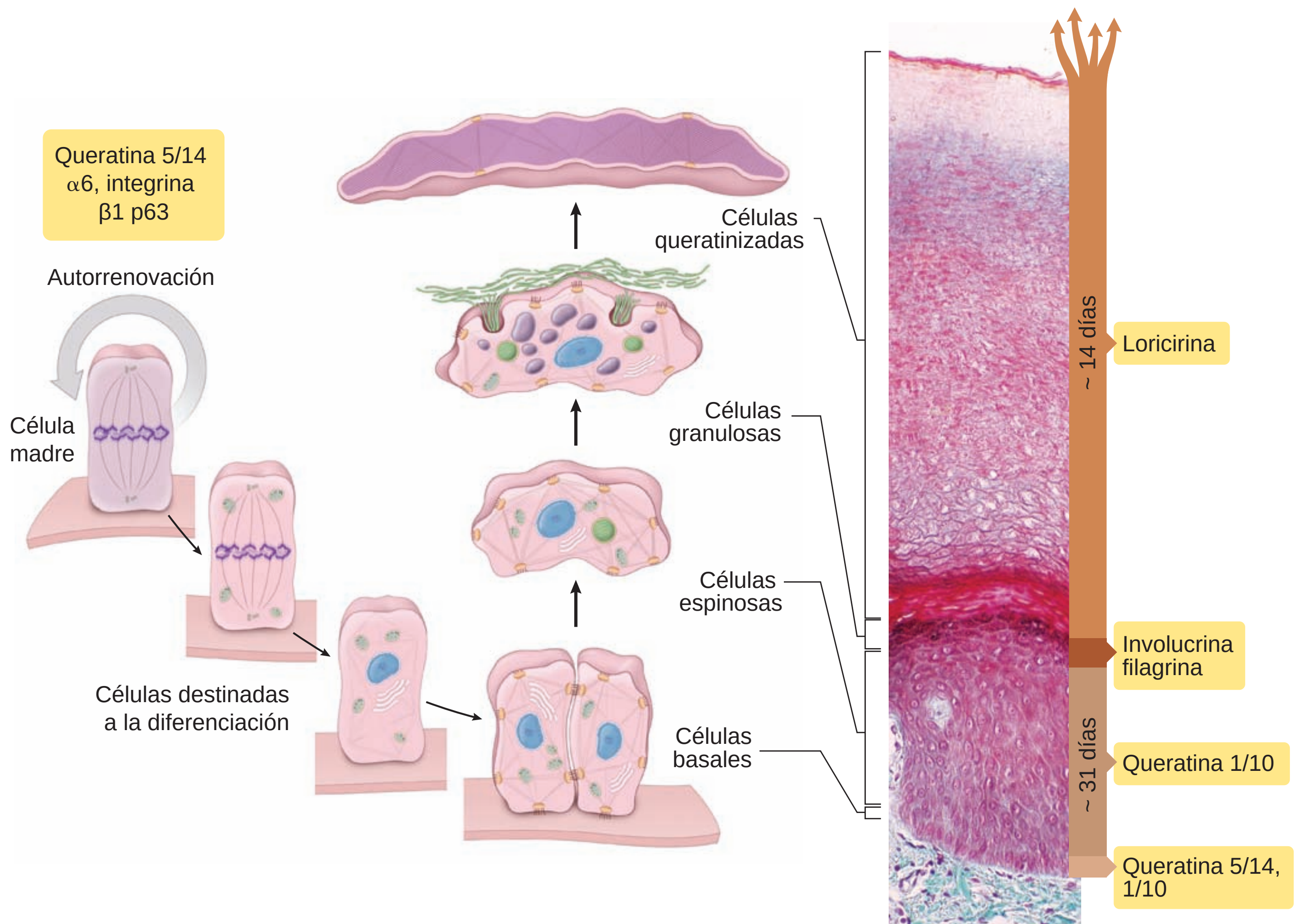


FIGURA 15-7 ▲ Diagrama esquemático de la diferenciación y la sustitución de células epidérmicas. La sustitución de la célula epidérmica se inicia por la división de células madre en el estrato basal. Las células recién formadas sufren división adicional en el estrato basal y ascienden a medida que se diferencian en células queratinizadas, que finalmente se eliminan por exfoliación en la superficie de la piel. Para mantener este equilibrio entre las divisiones celulares y la pérdida de células en la superficie cutánea, cada célula tiene un tiempo predeterminado para desplazarse a través de compartimentos específicos de la epidermis y para realizar funciones específicas. Las divisiones mitóticas en el estrato basal se producen en un lapso de 1 a 2 días; después de eso, los queratinocitos se desplazan por el estrato espinoso (células espinosas) y se diferencian en células granulosas en el estrato granuloso al cabo de un lapso medio de 31 días. La célula queratinizada atraviesa el estrato córneo (si se supone un espesor promedio de 16 a 20 células en los seres humanos) en un período de 14 días adicionales. Por lo tanto, el tiempo total de rotación epidérmica es de aproximadamente 47 días. En cada etapa de la diferenciación, las células expresan diferentes marcadores moleculares *(v. cuadros de color amarillo)*, que pueden ser útiles para identificar células específicas con el uso de métodos inmunohistoquímicos. El *detalle* de la *izquierda* muestra un corte de espesor completo de la epidermis del pulpejo de un dedo humano, teñido con la técnica tricrómica de Mallory. 260 X.

- La **envoltura celular (CE)** es una capa de proteínas insolubles de 15 nm de espesor, depositada sobre la superficie interna de la membrana plasmática que contribuye a las propiedades mecánicas de resistencia de la barrera. El espesor de la CE aumenta en los epitelios sometidos a gran tensión mecánica (p. ej., labio, palma de la mano, planta del pie). La CE se forma por el establecimiento de enlaces cruzados entre **proteínas pequeñas con prolina abundante (SPR = *small proline-rich proteins*)** y proteínas estructurales mayores. Las proteínas estructurales comprenden: **cistatina**, **proteínas desmosómicas (desmoplaquina)**, **elafina**, **envoplaquina**, **filagrina**, **involucrina**, cinco cadenas diferentes de **queratina** y **loricrina**. La loricrina es la principal proteína estructural y constituye casi el 80 % del total de la masa de proteínas de la CE. Esta proteína insoluble de 26 kDa tiene el contenido de glicina más alto que cualquier otra proteína conocida en el organismo.
- La **envoltura lipídica** es una capa de 5 nm de espesor de lípidos adheridos a la superficie celular por enlaces de éster.

Los componentes principales de los lípidos de la envoltura lipídica son **ceramidas**, que pertenecen a la clase de los esfingolípidos, **colesterol** y **ácidos grasos libres**. Sin embargo, el componente más importante es la capa monomolecular de acilglucosilceramida, que proporciona una cubierta “como de Teflón” a la superficie celular. Las ceramidas también desempeñan un papel importante en la transmisión de señales celulares y en forma parcial inducen la diferenciación de las células, desencadenan la apoptosis y reducen la proliferación celular. A medida que las células continúan desplazándose hacia la superficie libre, la barrera se mantiene constantemente por los queratinocitos que entran en el proceso de diferenciación terminal. Las láminas pueden permanecer como discos reconocibles en el espacio intercelular o pueden fusionarse en grandes capas o placas.

Varios experimentos han demostrado que la epidermis de los animales con **insuficiencia de ácidos grasos esenciales (EFAD)** inducida es más permeable al agua que lo normal. Los

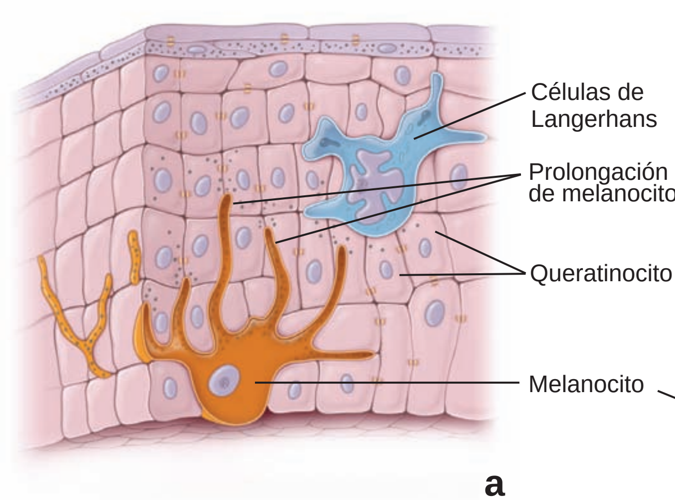


FIGURA 15-8 ▲ Diagrama de la epidermis y fotomicrografía electrónica de un melanocito. a. Este diagrama muestra la interacción de un melanocito con varias células del estrato basal y del estrato espinoso. El melanocito emite evaginaciones dendríticas largas que contienen melanosomas acumulados y se extienden entre las células de la epidermis, que también son visibles en la fotomicrografía electrónica. La célula de Langerhans es una célula dendrítica que con frecuencia se confunde con un melanocito, pero en realidad es parte del sistema fagocítico mononuclear y funciona como célula presentadora de antígenos del sistema inmunitario en la iniciación de reacciones de hipersensibilidad cutánea (dermatitis alérgica por contacto). **b.** El melanocito posee varias evaginaciones que se extienden entre los queratinocitos vecinos. Los *pequeños corpúsculos oscuros* son los melanosomas. 8 500 X. (Gentileza del Dr. Bryce L. Munger).

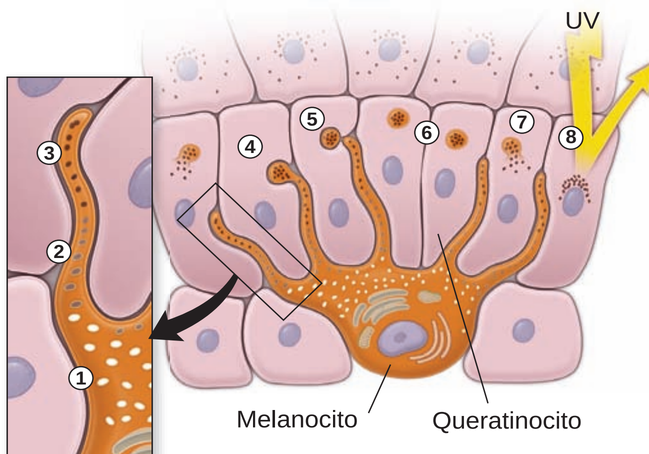


FIGURA 15-9 ▲ Formación de la melanina y mecanismo de donación de pigmentos. Los melanocitos producen estructuras limitadas por membrana relacionadas con el lisosoma, que se originan en el aparato de Golgi como premelanosomas **(1)** que intervienen en la síntesis de melanina. La melanina se produce a partir de la tirosina mediante una serie de reacciones enzimáticas y su acumulación es visible en los primeros melanosomas **(2)**. A medida que la maduración progresa, los melanosomas se trasladan hacia los extremos de las evaginaciones de los melanocitos. Los melanosomas maduros **(3)** tienen una gran concentración de melanina y se acumulan en los extremos de las evaginaciones de los melanocitos que se invaginan en la membrana celular del queratinocito **(4)**. Los queratinocitos fagocitan las puntas de las evaginaciones de los melanocitos que contienen los melanosomas **(5)**. En el proceso descrito como donación de pigmento, la melanina es transferida a los queratinocitos vecinos en vesículas que contienen melanosomas con una pequeña cantidad de citoplasma del melanocito **(6)**. Una vez dentro de los queratinocitos, los melanosomas se liberan en el citoplasma **(7).** Los melanosomas se distribuyen dentro de los queratinocitos con acumulación más pronunciada en las zonas sobre los núcleos, creando "sombrillas oscuras" **(8)** que protegen el ADN nuclear de la radiación ultravioleta del sol que es dañina.

gránulos de revestimiento de la membrana también tienen menos láminas que lo normal. La destrucción de la **barrera epidérmica contra el agua** en regiones extensas, como ocurre en las **quemaduras graves**, puede conducir a la pérdida de líquido (deshidratación) que pone en peligro la vida.

La epidermis está en un estado de equilibrio dinámico, en el que las células queratinizadas exfoliadas se reemplazan en forma constante, por un flujo continuo de células terminalmente diferenciadas.

El reemplazo de las células epidérmicas se mantiene por varios procesos que comprenden:

- la mitosis de las células basales en el estrato basal,
- la diferenciación y la muerte celular programada, conforme las células ascienden hacia el estrato córneo y
- la pérdida de células por la exfoliación de la superficie cutánea.

Para mantener este equilibrio, cada célula individual en la epidermis tiene una cantidad predeterminada de tiempo para realizar funciones específicas. Varios experimentos científicos y cálculos empíricos concluyeron que el tiempo de rotación para el compartimento de queratinocitos (estrato espinoso y granuloso) es de unos 31 días, con un adicional de 14 días

para el estrato córneo (espesor medio en los seres humanos, de 16 a 20 capas de células). Con la adición de 1 a 2 días para las divisiones mitóticas en el estrato basal, el tiempo total de rotación epidérmica es de unos 47 días (fig. 15-7). Se ha verificado que una capa de células en el estrato córneo, se produce y se exfolia cada 22,4 h. En las enfermedades hiperproliferativas, como la psoriasis, larotación epidérmica es más rápida y tarda alrededor de 8 a 10 días. Se manifiesta Se manifiesta por un aumento en el grosor epidérmico y una disminución en la muerte celular. En clínica, la psoriasis aparece como manchas rojas elevadas que producen prurito cutáneo (picazón en la piel), a menudo cubiertas por escamas de color blanco plateado. Las manchas varían en tamaño y, por lo general, aparecen en las rodillas, los codos, el dorso inferior y el cuero cabelludo.

Melanocitos

Los melanocitos derivan de células de la cresta neural y están dispersos entre las células del estrato basal.

Durante la vida embrionaria, las **células precursoras de los melanocitos** migran desde la cresta neural y se introducen en la epidermis en desarrollo. Así se establece una asociación funcional específica, la **unidad melanoepidérmica**, en la que uno de los melanocitos se mantiene asociado con una cantidad dada de queratinocitos. En los seres humanos, se estima que cada unidad melanoepidérmica contiene un melanocito asociado con cerca de 36 queratinocitos. La relación de melanocitos a queratinocitos o sus precursores en el estrato basal, puede variar de 1:4 a 1:40 o incluso más, según la zona del cuerpo. Esta relación es constante en todos los grupos étnicos, pero está influenciada por la edad y los factores ambientales, como la exposición al sol.

En los adultos, un fondo común de melanoblastos indiferenciados reside en la región del folículo piloso llamada **protuberancia folicular**. La diferenciación del melanoblasto está regulada por la expresión del **gen Pax3**, que pertenece a la familia de factores de transcripción de caja apareada (PAX, *paired box*). El Pax3 activa la expresión del factor de transcripción de microftalmia (MITF), que es decisivo para el desarrollo y

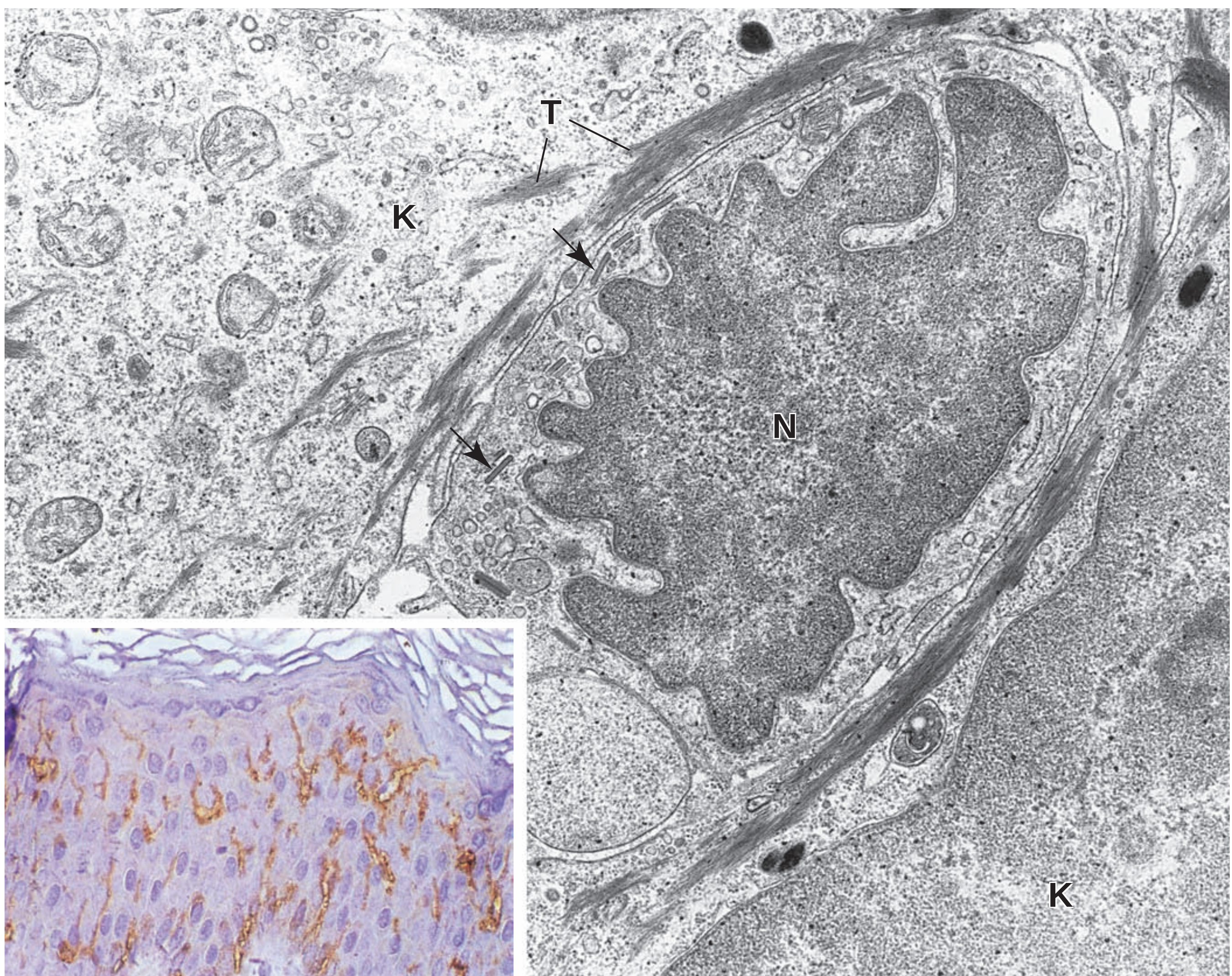


FIGURA 15-10 ▲ Microfotografía electrónica de una célula de Langerhans. El núcleo *(N)* de una célula de Langerhans exhibe muchas indentaciones características y el citoplasma contiene corpúsculos en forma de bastoncillos distintivos *(flechas)*. Cabe destacar la presencia de tonofilamentos *(T)* en los queratinocitos *(K)* contiguos y la ausencia de estos filamentos en las células de Langerhans. 19 000 X. **Detalle.** Microfotografía de la epidermis que muestra la distribución y la índole dendrítica de las células de Langerhans, que se tiñeron mediante técnicas de inmunotinción con anticuerpos contra el antígeno de superficie CD1a. 300 X. (Reproducido con autorización de Urmacher CD. *Normal Skin. In: Sternberg SS*, ed. *Histology for Pathologists.* Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:25–45.)

la diferenciación de melanocitos (melanogenia). Los melanocitos conservan la capacidad de duplicarse durante toda su vida, si bien lo hacen a una velocidad mucho más lenta que la de los queratinocitos, con lo que mantienen la unidad melanoepidérmica.

El **melanocito** epidérmico se encuentra entre las células basales del estrato basal (fig. 15-8). Poseen un aspecto dendrítico porque el cuerpo celular redondeado, que se sitúa en la capa basal, emite evaginaciones largas entre los queratinocitos del estrato espinoso. Ni las evaginaciones ni el cuerpo celular establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos vecinos. No obstante, los melanocitos situados cerca de la lámina basal presentan estructuras que se asemejan a hemidesmosomas. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), los melanocitos se ven en el estrato basal como células con núcleos alargados, rodeados por un citoplasma claro. Sin embargo, con el MET se identifican con facilidad por los gránulos de melanina en desarrollo y maduros presentes en el citoplasma (v. fig. 15-8).

Los melanocitos producen melanina y la distribuyen a los queratinocitos

Los **melanocitos** epidérmicos producen y secretan el pigmento denominado **melanina**. La función más importante de la melanina es proteger el organismo contra los efectos dañinos de la irradiación ultravioleta no ionizante. La melanina es producida por la oxidación de la **tirosina** a **3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA)** a través de la acción de la **tirosinasa** y la ulterior conversión de la DOPA en **melanina**. Estas reacciones ocurren inicialmente en orgánulos relacionados con el lisosoma y limitados por membrana llamados **premelanosomas**, que derivan del aparato de Golgi (fig. 15-9). La síntesis de melanina está regulada por la acción de la hormona esti-

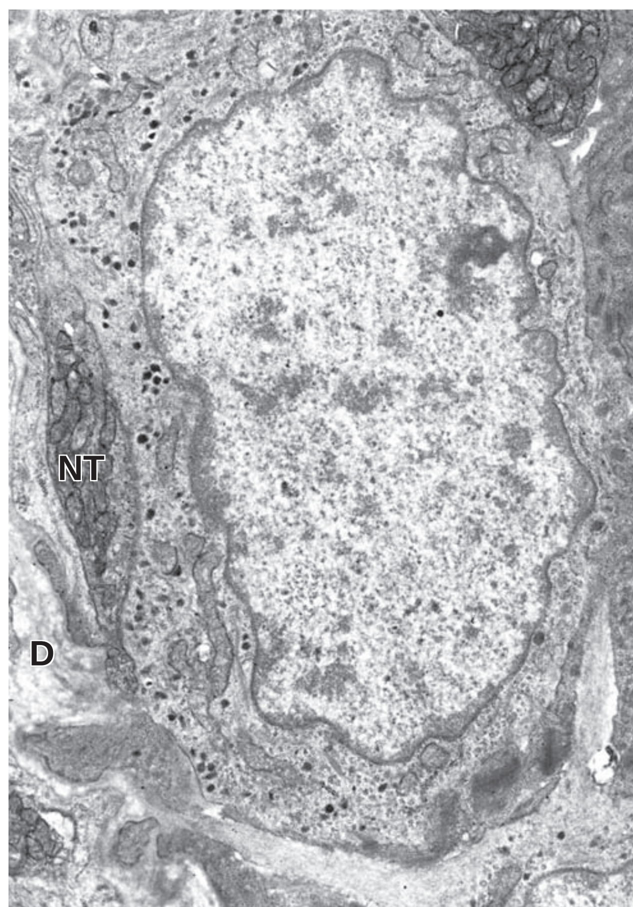


FIGURA 15-11 ▲ Fotomicrografía electrónica de una célula de Merkel. La célula contiene gránulos de neurosecreción pequeños en el citoplasma y entra en contacto con una terminación periférica *(NT)*. La dermis *(D)* es visible en el ángulo inferior izquierdo de la imagen. 14 450 X (Gentileza del Dr. Bryce L. Munger).

CUADRO 15-2 Consideraciones funcionales: color de la piel

El **color de la piel de una persona** se debe a varios factores que comprenden determinantes genéticos importantes, varios genes modificadores, influencias ambientales, como la exposición a la radiación ultravioleta, y efectos de género. El más significativo es el **contenido de melanina**. Si bien la cantidad de melanocitos, en esencia, es la misma en todos los grupos étnicos, el destino de la melanina producida por los melanocitos es diferente. Por ejemplo, debido a la actividad lisosomal de los queratinocitos, la melanina se degrada con una rapidez mayor en las personas de piel clara que en las personas de piel oscura. En las primeras, los melanosomas están más concentrados en los queratinocitos más cercanos al estrato basal y son relativamente escasos en la región media del estrato granuloso. En cambio, la piel oscura puede exhibir melanosomas en toda la epidermis, incluido el estrato córneo.

Además, el pigmento de melanina se compone de dos formas distintas. Una forma, la **eumelanina**, es un pigmento pardo negruzco. La otra forma, la **feomelanina**, es un pigmento rojo amarillento. Todos ellos están determinados genéticamente. La coloración es más visible en el pelo debido a la concentración de gránulos de pigmento de melanina, pero también puede verse en la coloración de la piel.

La exposición a la **radiación ultravioleta**, en particular a los rayos del sol, se llama **bronceado**. Esta exposición aumenta la cantidad de melanocitos y acelera la tasa de producción de melanina, con lo cual protege contra otros efectos de la radiación. La respuesta a la radiación ultravioleta está determinada genéticamente y es más pronunciada en las personas con una piel de color más oscuro.

El aumento de la pigmentación de la piel también puede deberse a un desequilibrio hormonal, como ocurre en la enfermedad de Addison. La falta de pigmentación se produce en un trastorno conocido como **albinismo**. En este trastorno hereditario, los melanocitos producen premelanosomas, pero debido a la falta de la tirosinasa, la tirosina no se convierte en 3,4-dihidroxifenilalanina (DOPA) y entonces no hay DOPA que convertir en melanina. Por lo tanto, no hay pigmentación en la piel o el pelo de estas personas.

Dos genes, Bcl2 y Mitf, parecen ser responsables del **proceso de encanecimiento**. La expresión de **Bcl2** en los citoblastos melanocíticos es esencial para mantener su población dentro del nicho de la prominencia folicular. La insuficiencia en la expresión de Bcl2 causa la apoptosis de los melanoblastos y la consiguiente disminución en la cantidad de melanocitos. El agotamiento de los melanocitos

CUADRO 15-2 Consideraciones funcionales: color de la piel (cont.)

ocurre con la edad, lo que produce una disminución de la tasa de donación de pigmento a los queratinocitos. En consecuencia, la piel se vuelve más clara con el aumento de la edad, y la incidencia de cáncer cutáneo también aumenta. El agotamiento de los melanocitos causado por un automantenimiento defectuoso de los melanoblastos, también está vinculado con la aparición de canas, el signo más evidente de envejecimiento en los seres humanos. Las personas con una mutación en el gen Bcl2 pueden encanecer prematuramente.

Otros factores normales que afectan la coloración de la piel incluyen la presencia de oxihemoglobina en el lecho vascular dérmico, que imparte un color rojo; la presencia de carotenos, un pigmento naranja exógeno tomado de los alimentos y que se concentra en los tejidos que contienen lípidos y la presencia de ciertos pigmentos endógenos. Estos últimos incluyen productos de degradación de la hemoglobina, como hemosiderina que contiene hierro y la bilirrubina que no lo contiene, los cuales imparten color a la piel. La hemosiderina es un pigmento pardo dorado, mientras que la bilirrubina es un pigmento de color pardo amarillento. La bilirrubina normalmente se extrae de la circulación sanguínea por el hígado y se elimina a través de la bilis. El color amarillento de la piel como resultado de la acumulación anómala de bilirrubina indica disfunción hepática y se pone de manifiesto como **ictericia**.

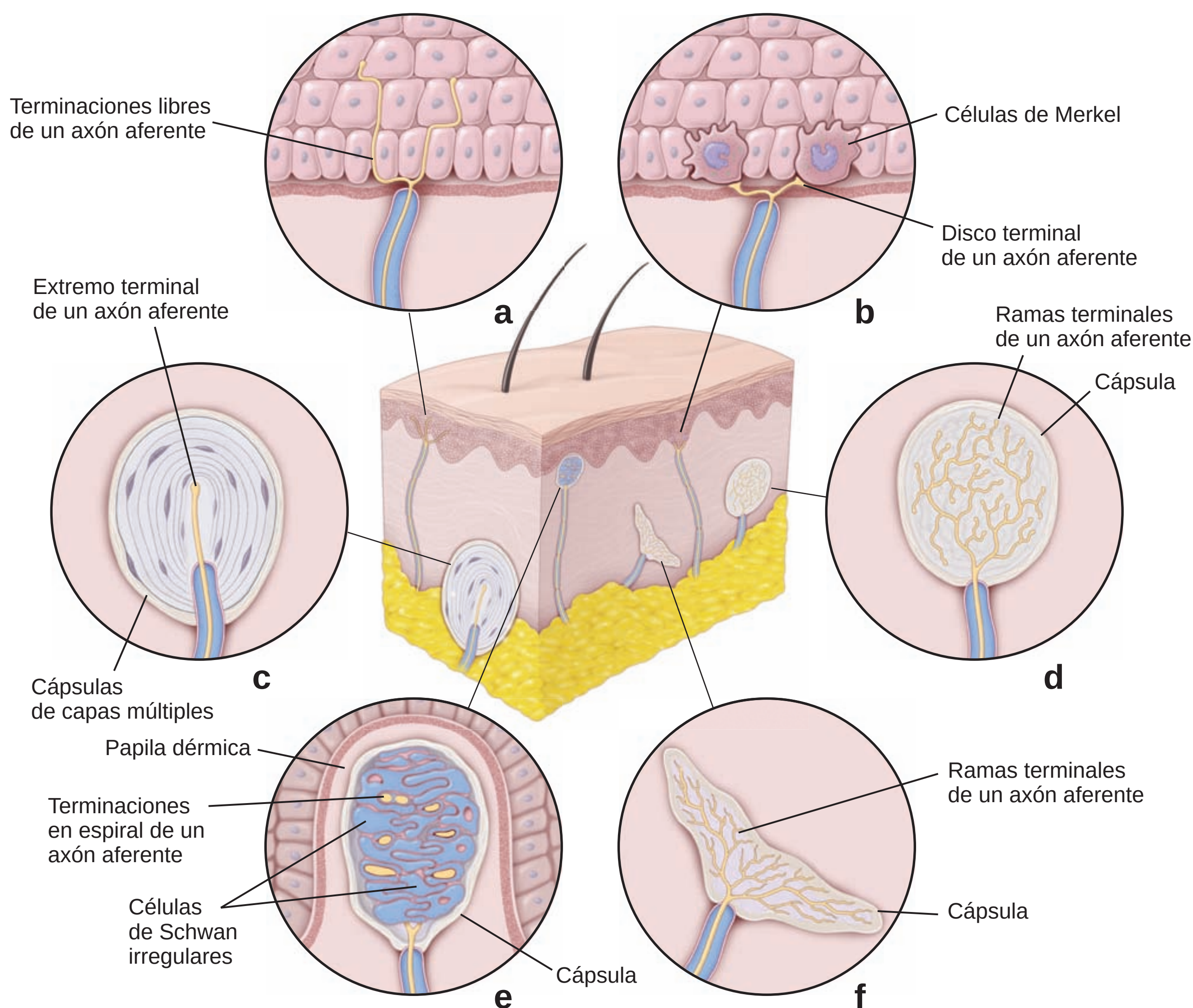


FIGURA 15-12 ▲ Diagrama de los receptores sensoriales de la piel. a. Terminales epidérmicas libres. **b.** Corpúsculos de Merkel, que contienen células de Merkel y discos receptores de axones aferentes mielinizados. **c.** Corpúsculo de Pacini, situado en la capa profunda de la dermis profunda y la hipodermis. **d.** Bulbo terminal de Krause que actúa como receptor de frío. **e.** Corpúsculo de Meissner en la papila dérmica. **f.** Corpúsculo de Ruffini en capas profundas de la dermis. Debe tenerse en cuenta que los axones sensoriales de los receptores c-f se encapsulan.

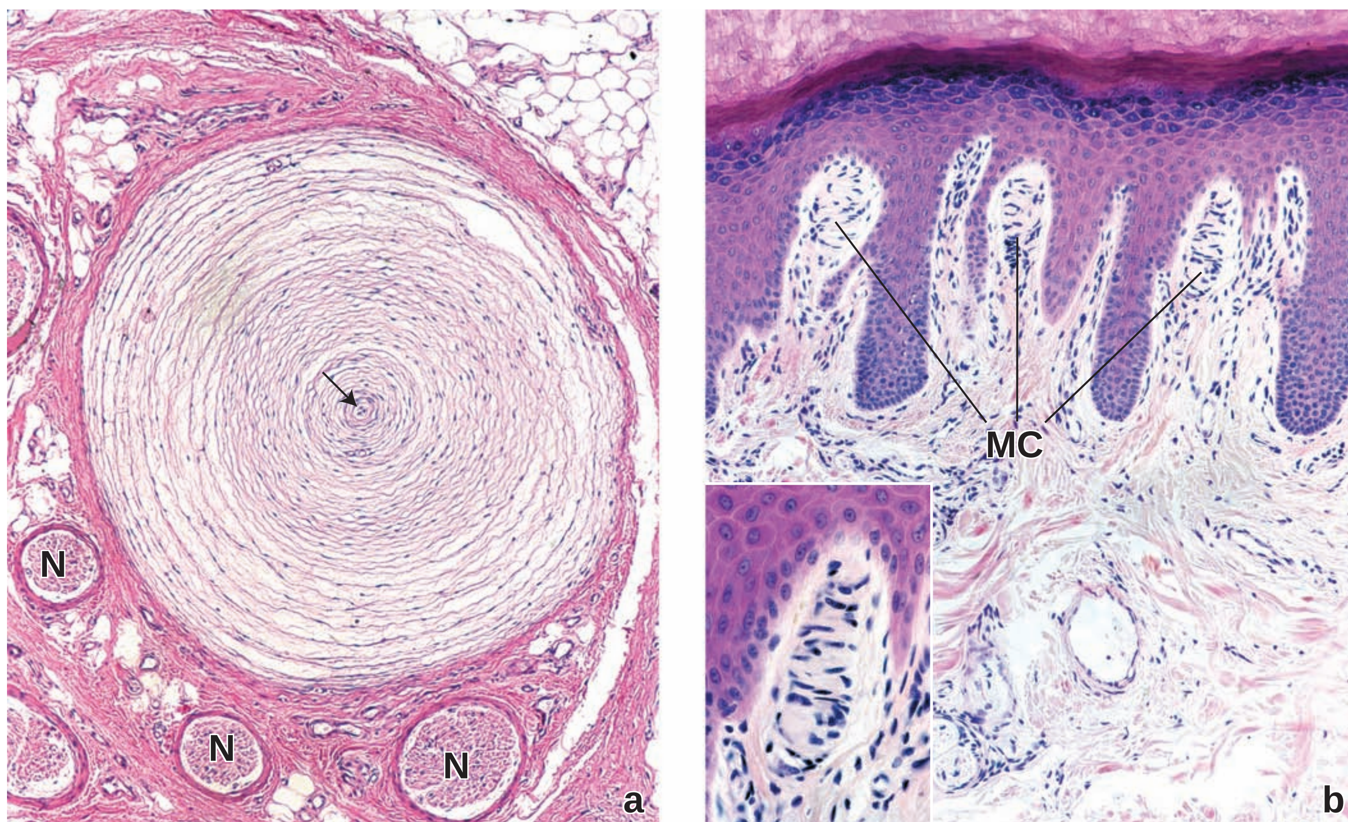


FIGURA 15-13 ▲ Corpúsculos de Pacini y de Meissner en cortes teñidos con H&E. a. En esta fotomicrografía, las laminillas celulares concéntricas del corpúsculo de Pacini son visibles a causa de las células de sostén aplanadas de tipo fibroblástico. Si bien no es visible en el corte histológico, estas células son continuas con el endoneuro de la fibra nerviosa. Los espacios que hay entre las laminillas contienen principalmente líquido. La terminación nerviosa del corpúsculo de Pacini se desplaza en sentido longitudinal a través del centro de la estructura *(flecha)*. Junto al corpúsculo hay varios nervios *(N)*. 85 X. **b.** Aquí se señalan tres corpúsculos de Meissner *(MC)* en sendas papilas dérmicas. Debe notarse la contigüidad directa entre el corpúsculo y la superficie profunda de la epidermis. 150 X. **Recuadro.** Corpúsculo de Meissner visto con más aumento. La fibra nerviosa termina en el polo superficial del corpúsculo. Obsérvese que las células de sostén están orientadas más o menos perpendiculares al eje longitudinal del corpúsculo. 320 X.

muladora de los melanocitos (MSH). Las MSH producida por el lóbulo anterior de la hipófisis se une al receptor de melanocortina 1 (MC1R) de los melanocitos y a través de la cascada de señalización de la proteína G aumenta la actividad de la tirosinasa y, de ese modo, estimula la síntesis de melanina. Los premelanosomas y los **melanosomas iniciales** o **tempranos**, que tienen poca melanina, presentan una estructura interna ordenada cuando se examinan con el MET, lo cual es un reflejo de su contenido de moléculas de tirosinasa. A medida que se produce más melanina por oxidación de la tirosina, la estructura interna del premelanosoma se va ocultando hasta que se forma el gránulo de melanina maduro, el **melanosoma**, que aparece entonces como un gránulo electrodenso. Los premelanosomas se concentran cerca del aparato de Golgi; los melanosomas casi maduros lo hacen en las bases de las evaginaciones celulares y los melanosomas maduros, suelen verse en toda la extensión de las evaginaciones y, en especial, en sus extremos (v. fig. 15-9). Los melanosomas en desarrollo y su contenido de melanina se transfieren a los queratinocitos vecinos por **donación pigmentaria**. Este proceso, que consiste en la fagocitosis del extremo de la prolongación melanocítica por los queratinocitos, es un tipo de **secreción citocrina** porque también se fagocita una pequeña cantidad del citoplasma que rodea el melanosoma.

Los melanosomas y su contenido se degradan en el proceso de macroautofagia con diversas tasas en diferentes personas. En aquellas de piel más oscura, la melanina se degrada lentamente y los melanosomas se mantienen discretos; en la piel más clara, la melanina se degrada más rápidamente.

Si se tiene en cuenta la complejidad de la biogénesis de la melanina, el transporte de las proteínas, el movimiento de los orgánulos y las interacciones célula-célula en la unidad melanoepidérmica, resulta explicable que, incluso pequeños cambios en el entorno celular, puedan afectar la estructura de los melanosomas y el proceso de donación pigmentaria. Muchos factores intrínsecos y extrínsecos también son responsables de la **pigmentación cutánea**, como la edad, el origen étnico y las diferencias de género, las variaciones de las concentraciones de hormonas y las afinidades por sus receptores, los defectos genéticos, la radiación ultravioleta, los cambios climáticos y estacionales y la exposición a sustancias químicas, toxinas y contaminantes.

Células de Langerhans

Las células de Langerhans son células presentadoras de antígenos de la epidermis.

Las **células de Langerhans** son células presentadoras de antígenos de aspecto dendrítico que se localizan en la epidermis. Se originan a partir de **citoblastos linfoides multipotencia-**

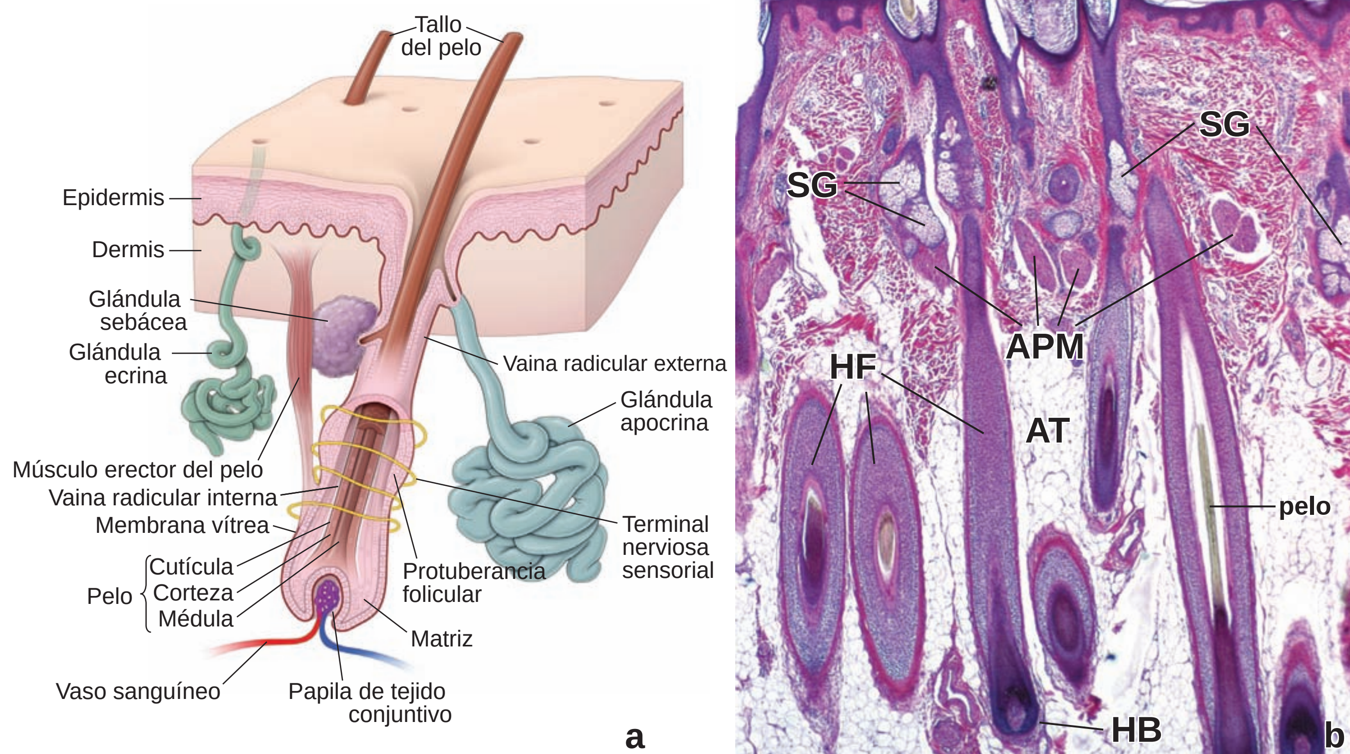


FIGURA 15-14 ▲ Folículo piloso y otros anexos cutáneos. a. Diagrama que muestra un folículo piloso. Deben notarse las capas de células que forman el tallo del pelo y las vainas radiculares externas e internas circundantes. La glándula sebácea consiste en un adenómero y un conducto corto que desemboca en el infundíbulo, la parte superior del folículo piloso. El músculo erector del pelo acompaña la glándula sebácea; la contracción de este músculo liso contribuye a la secreción de la glándula y expulsa el sebo en el infundíbulo del folículo piloso. La proyección de la vaina radicular externa cerca de la inserción del músculo erector del pelo, forma la protuberancia folicular que contiene los citoblastos epidérmicos. Las terminaciones nerviosas *(amarillo)* rodean la protuberancia folicular con la inserción cercana del músculo erector del pelo. La glándula sudorípara apocrina también desemboca en el infundíbulo. Debe tenerse en cuenta que las glándulas sudoríparas ecrinas son estructuras independientes y no están asociadas directamente con el folículo piloso. **b.** Microfotografía de un corte de piel fina de cuero cabelludo teñido con H&E. El extremo en crecimiento de un folículo piloso consiste en un bulbo piloso expandido *(HB)* de las células epiteliales que se invagina por una papila de tejido conjuntivo. La matriz del pelo que ocupa el bulbo se compone de células que se diferencian en el eje del pelo y en la vaina radicular interna del folículo piloso *(HF)*. Debe tenerse en cuenta que varios cortes oblicuos y longitudinales de los folículos pilosos están incluidos en el tejido adiposo *(AT)* de la hipodermis. Algunos de ellos exhiben un corte del pelo que contienen. Las glándulas sebáceas *(SG)* son visibles en asociación con el infundíbulo del folículo piloso. 60 X. APM, músculo erector del pelo.

les (CFU-L) en la médula ósea, migran a través del torrente sanguíneo y, por último, se introducen en la epidermis donde se diferencian en células inmunocompetentes. Las células de Langerhans captan y presentan antígenos que entran a través de la piel. Por lo tanto, constituyen parte del sistema fagocítico mononuclear (MPS; pág. 194) y proveen inmunovigilancia de la epidermis. Una vez que el antígeno es fagocitado y procesado por la célula de Langerhans y exhibido en su superficie, la célula migra de la epidermis hacia un ganglio linfático regional en donde interacciona con linfocitos T. Varios estudios experimentales determinaron que la relación de células de Langerhans a otras células en la epidermis de la piel humana normal es un índice 01:53 constante.

Las células de Langerhans no se pueden distinguir con certeza en los cortes de rutina de parafina teñidos con H&E. Al igual que los melanocitos, las células de Langerhans no establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos vecinos. El núcleo se tiñe intensamente con hematoxilina y el citoplasma aparece claro. Con técnicas especiales, como la impregnación con cloruro de oro o la inmunotinción con anticuerpos contra **moléculas CD1a**, las células de Langerhans se pueden ver con facilidad en el estrato espinoso. Poseen evaginaciones dendríticas que se asemejan a las del melanocito. Con el MET pueden verse varias características distintivas de una célula de Langerhans (fig. 15-10). Su núcleo normalmente presenta indentaciones o escotaduras en muchos sitios, por lo que su contorno es irregular. Además, posee **gránulos de Birbeck**, con su forma característica de raqueta de tenis. Corresponden a vesículas de tamaño relativamente pequeño y se ven como bastoncitos con una expansión bulbosa en un extremo.

Al igual que los macrófagos, las células de Langerhans expresan las moléculas MHC I y MHC II, así como los receptores de F_c para la inmunoglobulina G (IgG). Las células de Langerhans también expresan receptores para el componente C3b del complemento, así como cantidades fluctuantes de moléculas CD1a. En su papel de célula presentadora de antígeno, la célula de Langerhans interviene en las **reacciones de hipersensibilidad retardada** (p. ej., dermatitis alérgica de contacto y otras respuestas inmunitarias cutáneas mediadas por células), a través de la captación de antígenos en la piel y su transporte hacia los ganglios linfáticos. Las muestras de piel para biopsia de personas con SIDA o con el complejo relacionado con el SIDA, permiten comprobar que el cito-

FIGURA 15-3 Consideraciones funcionales: crecimiento y características del pelo

A diferencia de la renovación de la epidermis de la superficie, el crecimiento del pelo no es un proceso continuo sino cíclico. Un **período de crecimiento (anágeno)** en el cual se desarrolla un pelo nuevo es seguido por un breve período en el que el **crecimiento se detiene (catágeno)**. Al catágeno le sigue un largo **período de descanso (telógeno)** en la que el folículo se atrofia y el pelo se pierde con el tiempo. Las células madre epidérmicas que se encuentran en la prominencia folicular son capaces de proporcionar células madre que dan origen a folículos maduros en fase de anágeno. Durante el ciclo de crecimiento del pelo, los pelos maduros en la fase de anágeno sufren apoptosis periódicas e involucionan hasta la fase catágeno. En esta fase, los folículos enteros se retraen hacia la capa epidérmica. Conforme la base del folículo retraída se aproxima a la prominencia folicular, el tallo del pelo deja de ser sustentado por el bulbo anágeno, abundante en sustancias nutritivas, y finalmente se expulsa del folículo en la fase telógeno, es decir en reposo. Esto deja espacio para un nuevo tallo piloso que crecerá durante la regeneración que ocurre en la etapa de anágeno. Más del 80% del pelo presente en el cuero cabelludo normal está en la fase de anágeno. En la fase catágeno, la zona germinativa se reduce a un cordón epitelial unido todavía a un resto de la papila dérmica. En la fase de telógeno, el folículo atrofiado puede contraerse a la mitad de su longitud original o aún menos. El pelo puede permanecer unido al folículo durante varios meses en esta etapa y se llama **pelo en clava** o **pelo en maza** debido a la forma de su extremo proximal.

Los pelos varían en tamaño desde los largos y gruesos, **pelos terminales**, que pueden alcanzar un metro de longitud o más (pelo del cuero cabelludo y pelo de la barba en los hombres) hasta los cortos y finos, **vellos**, que pueden ser visibles sólo con la ayuda de una lupa (vello de la frente y la superficie anterior del antebrazo). Los pelos terminales son producidos por folículos largos y de gran diámetro; el vello surge de los folículos que son relativamente pequeños. Los folículos pilosos terminales pueden pasar hasta varios años en anágeno y sólo unos pocos meses en telógeno. En las personas con alopecia (calvicie), los grandes folículos terminales se convierten poco a poco en pequeños folículos vellosos después de varios ciclos de crecimiento. La relación folículos vellosos a folículos terminales aumenta a medida que progresa la alopecia. El cuero cabelludo de la "alopecia plena" no carece de pelo sino que está poblado de folículos de vello que producen pelos finos y permanecen en telógeno durante períodos relativamente largos.

plasma de las células de Langerhans contiene VIH. Estas células, al parecer, son más resistentes que los linfocitos T a los efectos mortales del VIH y, por lo tanto, pueden funcionar como un reservorio para el virus.

Además, una transformación maligna de las células de Langerhans es responsable de la histiocitosis X (histiocitosis de células Langerhans), un grupo de enfermedades inmunitarias que se caracterizan por un aumento y una diseminación anómalos de las células de Langerhans. La acumulación de estas células anómalas forman tumores, que pueden afectar diversas partes del cuerpo, como los huesos (entre ellos, los del cráneo), los pulmones y otros órganos y regiones.

Células de Merkel

Las células de Merkel son células epidérmicas que intervienen en la percepción sensorial cutánea.

Las **células de Merkel** son células dendríticas localizadas en el estrato basal. El origen de estas células es desconocido; poseen marcadores antigénicos de tipo epidérmico y nervioso. Son muy abundantes en la piel en donde la percepción sensorial es aguda, como en los pulpejos de los dedos. Las células de Merkel están unidas a los queratinocitos contiguos

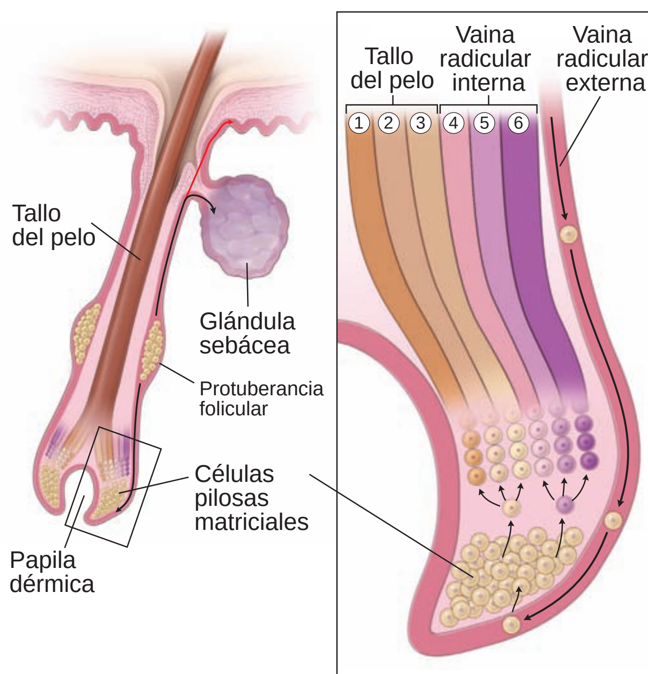


FIGURA 15-15 ▲ Folículo piloso y mecanismos de migración de los citoblastos epidérmicos. Este diagrama muestra la ubicación y los mecanismos de migración de las células madre epidérmicas que se hallan en la protuberancia folicular. En situaciones normales, las células madre epidérmicas ascienden hacia la glándula sebácea y descienden hasta llegar a la matriz del pelo en el bulbo del folículo *(flechas negras)*. La matriz del pelo está formada por las células en diferenciación que migran a través de la vaina radicular externa desde la protuberancia folicular. Conforme la diferenciación progresa, las células dejan la matriz; forman capas de células que se diferencian en el tallo del cabello que contiene **(1)** la médula, **(2)** la corteza y **(3)** la cutícula del pelo y la vaina radicular interna que contiene **(4)** la cutícula propia, **(5)** la capa de Huxley y **(6)** la capa de Henle. Durante una lesión de la epidermis, las células madre epidérmicas migran desde la protuberancia folicular hacia la superficie de la piel *(flecha roja)* y participan en la regeneración inicial de la epidermis lesionada.

CUADRO 15-4 Consideraciones funcionales: la función del unto sebáceo

La función del unto sebáceo no está bien definida. Varios investigadores le han atribuido funciones bacteriostáticas, emolientes, de barrera y de portación de feromonas. El sebo parece desempeñar un papel esencial en el desarrollo del acné. La cantidad de unto sebáceo secretado aumenta en forma significativa en la pubertad, tanto en hombres como en mujeres. Los triacilgliceroles contenidos en el sebo se degradan en ácidos grasos por las bacterias en la superficie de la piel y los ácidos grasos liberados podrían actuar como irritantes en la formación de **lesiones del acné**. Desde el punto de vista histológico, el acné se caracteriza por la retención del sebo en el istmo del folículo piloso junto con una infiltración linfocítica variable. En los casos graves, pueden formarse abscesos dérmicos en asociación con los folículos pilosos inflamados.

a través de desmosomas y contienen filamentos intermedios (de queratina) en su citoplasma. El núcleo es lobulado y el citoplasma es un poco más denso que el de los melanocitos y las células de Langerhans. Pueden contener algunos melanosomas en su citoplasma, pero se caracterizan mejor por la presencia de **gránulos de neurosecreción de centro denso de 80 nm** que se asemejan a los hallados en la médula suprarrenal y cuerpo carotídeo (fig. 15-11). Las células de Merkel están estrechamente asociadas con los bulbos terminales expandidos de las fibras nerviosas mielínicas aferentes. La terminación nerviosa pierde su cubierta de células de Schwann y de inmediato perfora la lámina basal, donde se expande en una estructura en forma de placa llamada *disco receptor*, que se encuentra en contacto estrecho con la base de la **célula de Merkel**. La combinación de la fibra nerviosa y la célula epidérmica, llamada **corpúsculo de Merkel**, forma un **mecanorreceptor** sensorial.

El **carcinoma de células de Merkel (MCC)** es un tipo de cáncer cutáneo infrecuente pero muy agresivo, que se desarrolla cuando las células de Merkel sufren una proliferación descontrolada. Comienza con más frecuencia en las zonas de la piel expuestas al sol, como la cabeza, el cuello y las extremidades superiores e inferiores. El MCC tiene la tendencia a crecer con rapidez y a producir metástasis a través de los vasos linfáticos en una etapa temprana.



ESTRUCTURAS DE LA PIEL

Inervación

La piel está dotada de receptores sensoriales de diversos tipos que son terminaciones periféricas de nervios sensitivos (fig. 15-11). También está bien inervada con terminaciones nerviosas motoras para los vasos sanguíneos, los músculos erectores de pelo y las glándulas sudoríparas.

Las terminaciones nerviosas libres son los receptores neuronales más abundantes de la epidermis.

Las **terminaciones nerviosas** libres en la epidermis finalizan en el estrato granuloso. Las terminaciones son “libres” porque carecen de una cubierta de tejido conjuntivo o de células de Schwann. Estas terminaciones nerviosas tienen modalidades sensoriales múltiples, como tacto fino, calor, frío y dolor, sin una distinción morfológica evidente. Las redes de terminaciones libres dérmicas rodean la mayor parte de los folículos pilosos y se fijan a su vaina radicular externa (fig. 15-13 y 15-14). En esta posición, son particularmente sensibles al movimiento de pelo y actúan como mecanorreceptores. Esta relación confiere un grado de especialización sofisticado a los receptores que rodean pelos táctiles (vibrisas), como los bigotes de los felinos o de los roedores, en los que las vibrisas tienen una representación específica en la corteza cerebral.

Otras terminaciones nerviosas de la piel están encerradas en una cápsula de tejido conjuntivo. Entre las **terminaciones nerviosas encapsuladas** se encuentran las siguientes:

- **Corpúsculos de Pacini**, que detectan los cambios de presión y las vibraciones aplicadas a la superficie cutánea.
- **Corpúsculos de Meissner**, que se encargan de percibir las sensaciones táctiles leves.
- **Corpúsculos de Ruffini**, que son sensibles al estiramiento y a la tensión de la piel.

Los corpúsculos de Pacini son presorreceptores profundos que captan presiones mecánicas y vibratorias.

Los **corpúsculos de Pacini** son estructuras ovoides grandes que se encuentran en la dermis y la hipodermis (en particular,

CUADRO 15-5 Correlación clínica: sudoración y enfermedad

Si bien muchos factores nerviosos y emocionales pueden alterar la **composición del sudor**, una composición alterada del sudor también puede ser un signo de enfermedad. Por ejemplo, las concentraciones elevadas de sodio y cloruro en el sudor pueden servir como un indicador de **fibrosis quística**. Las personas con fibrosis quística tienen una cantidad de sodio de dos a cinco veces mayor que lo normal.

En la **uremia** pronunciada, cuando los riñones son incapaces de eliminar la urea del cuerpo, la concentración de ésta en el sudor aumenta. En este trastorno, después que se evapora el agua, se pueden observar cristales sobre la piel, en especial en el labio superior. Éstos incluyen cristales de urea y se conocen como **escarcha ureica**.

en los pulpejos de los dedos), en el tejido conjuntivo en general y en asociación con las articulaciones, el periostio y las vísceras. Los corpúsculos de Pacini suelen tener dimensiones macroscópicas y miden más de 1 mm en su diámetro mayor. Están compuestos por una terminación nerviosa mielínica rodeada por una estructura capsular (v. figs. 15-12 y 15-13a). La fibra nerviosa perfora la cápsula en un polo con su vaina de mielina intacta. La mielina es retenida por uno o dos nódulos y después desaparece. La porción amielínica del axón se extiende hacia el polo opuesto al de su entrada, y su longitud está cubierta por una serie de láminas muy juntas de células de Schwann aplanadas, que forman el núcleo interno del corpúsculo. El resto o la mayor parte de la cápsula, el núcleo externo, está formado por una serie de láminas concéntricas; cada lámina se separa de su vecina por un espacio estrecho que contiene un líquido semejante a la linfa (lámina 46, pág. 566). El aspecto de las láminas concéntricas, visibles con en el microscopio óptico, evoca la superficie de corte de una cebolla hemiseccionada. Cada lámina está compuesta por células aplanadas que son equivalentes a las células del endoneuro que está fuera de la cápsula. Además de líquido, entre las láminas hay escasas fibrillas de colágeno y algún que otro capilar.

Los corpúsculos de Pacini responden a la **presión** y a la **vibración** a través del desplazamiento de las láminas capsulares. Este desplazamiento provoca la despolarización efectiva del axón.

Los corpúsculos de Meissner están situados en las papilas dérmicas y funcionan como receptores del tacto.

Los **corpúsculos de Meissner** (v. fig. 15-12 y 15-13b) son receptores del tacto que responden, en particular, a los **estímulos de baja frecuencia** en la dermis papilar de la piel lampiña (p. ej., los labios y las superficies palmares y plantares, en especial las de los dedos de las manos y los pies). Por lo general, son cilindros de extremos adelgazados que miden alrededor de 150 μm en su diámetro mayor y tienen una orientación perpendicular a la superficie de la piel. Los corpúsculos de Meissner están ubicados en las papilas dérmicas justo debajo de la lámina basal epidérmica (lámina 46, pág. 566). En estos receptores, una o dos terminaciones amielínicas de fibras nerviosas mielínicas describen trayectos en espiral dentro del corpúsculo. El componente celular consiste en células de Schwann aplanadas que forman varias láminas irregulares, entre las cuales transcurren los axones hasta el polo del corpúsculo. En los preparados teñidos con H y E de cortes sagitales, esta estructura se asemeja a una madeja de lana trenzada floja. Son las células de Schwann las que dan esta impresión.

Los corpúsculos de Ruffini responden al desplazamiento mecánico de las fibras colágenas adyacentes.

Los **corpúsculos de Ruffini** son los mecanorreceptores encapsulados más simples. Tienen una forma alargada fusiforme y miden de 1 μm a 2 μm de longitud (v. fig. 15-12f). Desde el punto de vista estructural, consisten en una delgada cápsula de tejido conjuntivo que encierra un espacio lleno de líquido. Las fibras colágenas del tejido conjuntivo circundante atraviesan la cápsula. El elemento nervioso consiste en una sola fibra mielínica que perfora la cápsula, pierde su vaina de mielina y se ramifica para formar una arborización densa de terminaciones axónicas delgadas, que finalizan en una pequeña dilatación bulbosa. Las terminaciones axónicas se encuentran dispersas y entrelazadas dentro de la cápsula. Responden al desplazamiento de las fibras colágenas inducido por la tensión mecánica sostenida o continua; por lo tanto, responden al **estiramiento** y la **torsión**. Desde el punto de vista funcional, los corpúsculos de Ruffini pertenecen a la familia de los receptores de adaptación rápida (receptores fásicos) que



FIGURA 15-16 ▲ Fotomicrografía de una glándula sebácea. a. Esta fotomicrografía muestra los adenómeros secretores y su conducto pilosebáceo de dos glándulas sebáceas. El conducto de la glándula de la izquierda está a punto de introducirse en el folículo piloso que se ve en la parte superior de la fotomicrografía. El conducto de la glándula sebácea de la *derecha* se ha seccionado de una manera que permite ver toda su pared. 60 X. **b.** Aquí se muestra, con más aumento, el componente secretor del adenómero ubicado en el *recuadro inferior* de la foto a. Debe notarse el aspecto pálido de las células secretoras debido a la falta de tinción del sebo que contienen. Estas células producen sebo en forma activa. Las células basales en la periferia del adenómero proliferan para generar nuevas células productoras de sebo. Además, el músculo erector del pelo *(APM),* compuesto de fibras de músculo liso, es visible en la periferia del adenómero secretor. 120 X. **c.** Aquí se muestra, con más aumento, el componente secretor del adenómero en el *recuadro superior* de la foto a. Las células repletas de sebo ahora están dentro del conducto. Deben notarse sus núcleos picnóticos, lo que indica la muerte de la célula. 120 X.

generan potenciales de acción breves al principio y al final de un estímulo.

Anexos cutáneos

Los anexos cutáneos derivan de brotes en profundidad del epitelio epidérmico durante el desarrollo embrionario. Comprenden las siguientes estructuras:

- **Folículos pilosos** y su producto, los **pelos**
- **Glándulas sebáceas** y su producto, el **unto sebáceo**
- **Glándulas sudoríparas ecrinas** y su producto, el **sudor**
- **Glándulas sudoríparas apocrinas** y su producto mixto, que consiste en una forma de sudor con una concentración elevada de hidratos de carbono, lípidos y proteínas.

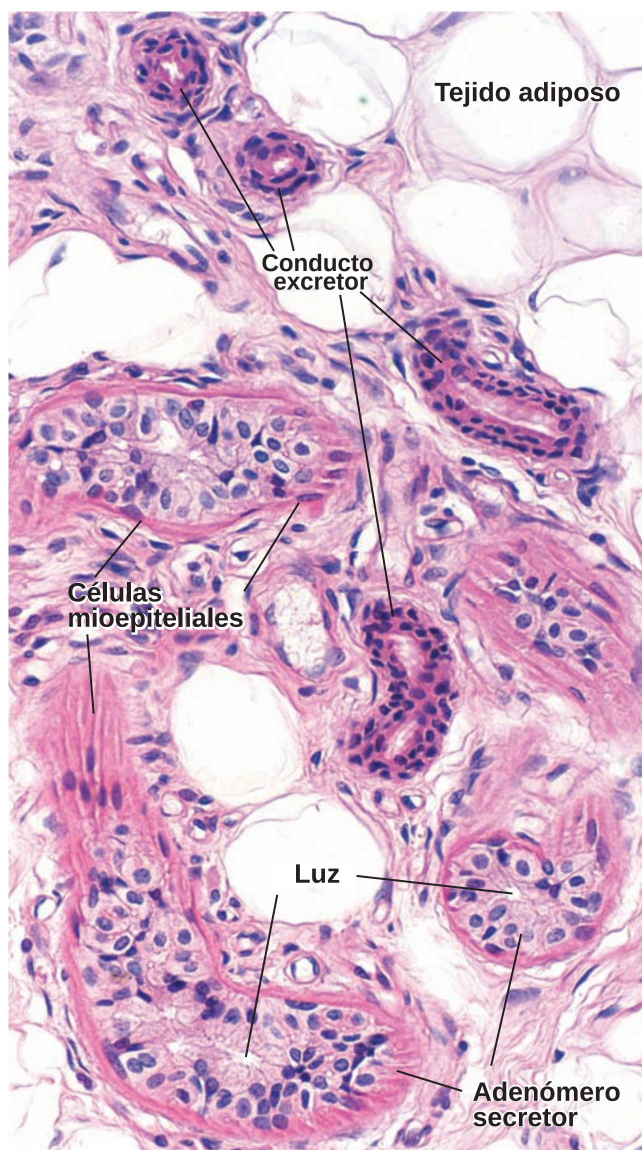


FIGURA 15-17 ▲ Microfotografía de una glándula sudorípara ecrina. Esta fotomicrografía de un preparado de piel humana teñido con H&E, muestra las siluetas del adenómero secretor y del conducto excretor de una glándula ecrina. El adenómero secretor aparece como una doble capa de células epiteliales cúbicas y una capa de células mioepiteliales periféricas, dentro de la lámina basal. El conducto excretor de la glándula tiene un diámetro externo y una luz menores que los del adenómero. Está compuesto por una capa doble de células cúbicas pequeñas sin células mioepiteliales. 320X.

Tanto los pelos como las glándulas sudoríparas desempeñan funciones específicas en la regulación de la temperatura corporal. Las glándulas sebáceas secretan una sustancia oleosa que puede tener funciones de protección. Las glándulas apocrinas producen una secreción serosa que contiene feromonas que actúan como sustancias de atracción sexual en animales y quizás también en los seres humanos. El epitelio de los anexos cutáneos (en especial el de los folículos pilosos) puede servir como fuente de nuevos citoblastos epiteliales para la reparación de las heridas de la piel.

Folículos pilosos y pelo

Cada folículo piloso es una invaginación de la epidermis en la que se forma un pelo.

Los **folículos pilosos** y los **pelos** están distribuidos por casi toda la superficie corporal; están ausentes sólo en los bordes y las palmas manos, los bordes y las plantas de los pies, los labios y la piel periorificial de los sistemas urinario y genital. La distribución del pelo recibe la influencia, en un grado considerable, de las hormonas sexuales; por ejemplo, en el varón, los pelos faciales gruesos y pigmentados comienzan a crecer en la pubertad y también en esta etapa se desarrolla el pelo pubiano y axilar en ambos sexos. En el varón, la línea de implantación pilosa en el cuero cabelludo tiene la tendencia a retroceder según avanza la edad; en ambos sexos, el cabello se adelgaza con la edad debido a la menor secreción de estrógenos y de hormonas similares a estrógenos.

El **folículo piloso** se encarga de la producción y el crecimiento de un pelo. La coloración del pelo está dada por el contenido y el tipo de melanina que posee. El aspecto histológico del folículo varía según esté en fase de crecimiento o en fase de reposo. El folículo en crecimiento muestra una estructura más compleja, que es la que se describe aquí.

El folículo piloso se divide en cuatro regiones:

- **Infundíbulo**, que se extiende desde el orificio superficial del folículo hasta la altura del orificio de su glándula sebácea. El infundíbulo es una parte del **conducto pilosebáceo**, que se utiliza como una vía para la descarga del **unto sebáceo**.
- **Istmo**, que se extiende desde el infundíbulo hasta la altura de la inserción del músculo erector del pelo.
- **Protuberancia folicular**, que sobresale del folículo piloso cerca de la inserción del músculo erector del pelo y contiene las células madre de la epidermis (v. fig. 15-14).
- **Segmento inferior**, que en el folículo en crecimiento (v. fig. 15-14) tiene un diámetro casi uniforme salvo en su base, donde se expande para formar el **bulbo**. La base del bulbo se invagina por un ovillejo de tejido conjuntivo laxo vascularizado llamado, como es lógico, **papila dérmica** (lámina 47, pág. 568).

Las otras células que forman el bulbo, incluso las que rodean la papila dérmica de tejido conjuntivo, reciben la denominación colectiva de **matriz del pelo**, que consiste simplemente en **células matriciales**. Estas células, inmediatamente contiguas a la papila dérmica, constituyen la población de células en división y diferenciación rápidas, provenientes de la protuberancia folicular que contiene las células madre (fig. 15-15). La división y la proliferación de estas células son

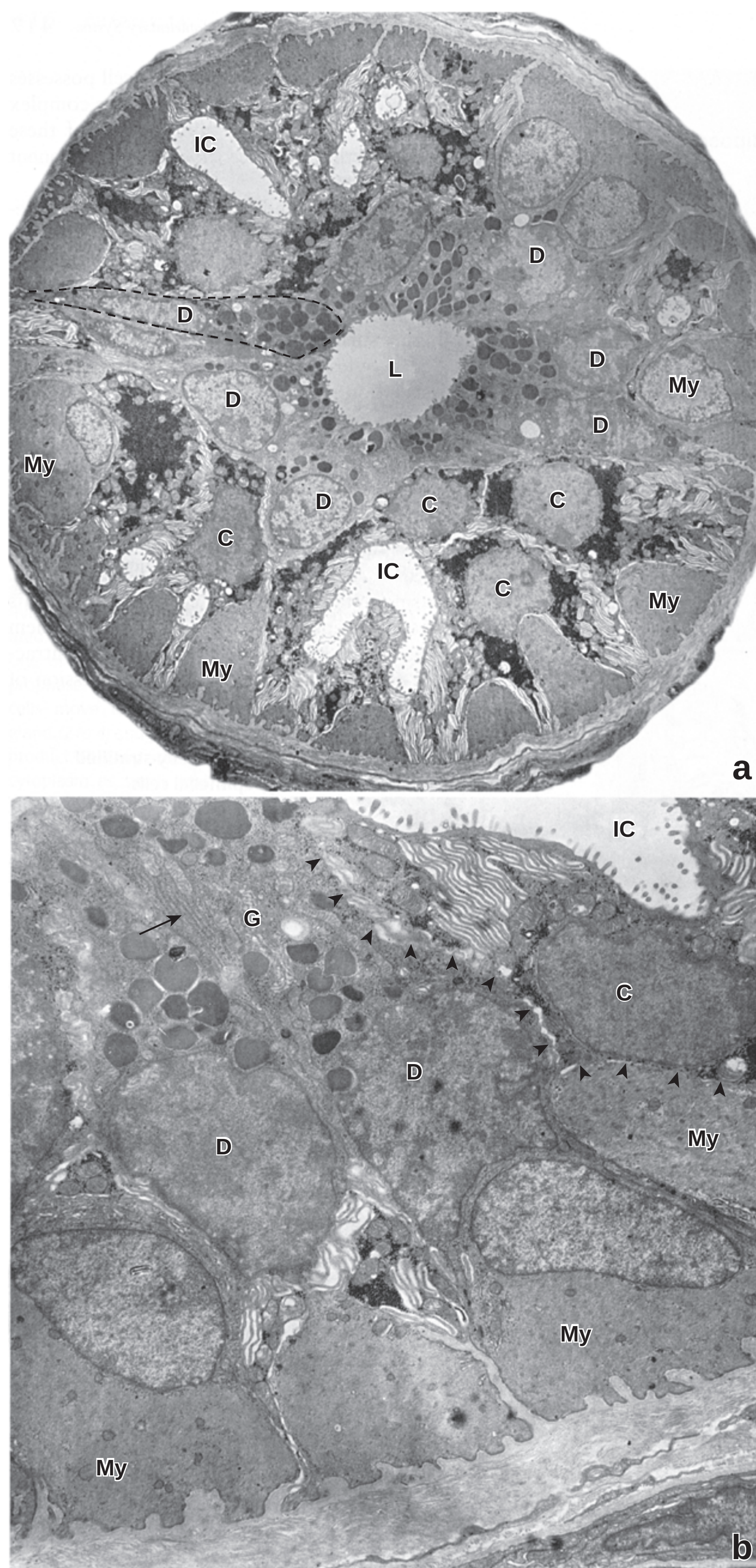


FIGURA 15-18 ▲ Microfotografías electrónicas de una glándula sudorípara ecrina. a. Esta micrografía muestra células mioepiteliales *(My)* y dos tipos de células glandulares distintivas, células oscuras *(D)* y células claras *(C)*. La porción apical de la célula oscura es amplia; está en contacto con la luz *(L)* de la glándula y contiene numerosos gránulos secretores. La *línea de puntos* marca el límite de una célula oscura. La célula clara está más alejada de la luz de la glándula. Su base se apoya en las células mioepiteliales o directamente sobre la lámina basal. Casi toda la superficie libre de la célula clara mira hacia un canalículo intercelular *(IC)*. Las células claras contienen muchas mitocondrias, pliegues múltiples de la membrana plasmática y una cantidad abundante de inclusiones electrodensas de glucógeno. 5 600 X. (Gentileza del Dr. John A. Terzakis). **b.** Con más aumento se ve que las células oscuras poseen bastante *RER (flecha)* y un aparato de Golgi *(G)*, además de gránulos de secreción. En las células claras hay muchos pliegues de la membrana, mitocondrias y glucógeno. Las células mioepiteliales *(My)* contienen una gran cantidad de filamentos contráctiles de actina. La *serie de flechas cortas y anchas (arriba a la derecha)* marcan el límite de una célula clara. 17 500 X. (Gentileza del Dr. John A. Terzakis).

responsables del crecimiento del pelo. Los melanocitos se encuentran dispersos en este estrato germinativo. Proveen melanosomas a las células del pelo en desarrollo, de una manera análoga a la que ocurre en el estrato basal de la epidermis. Las células matriciales en división, se diferencian en las células productoras de queratina del pelo y en la **vaina radicular interna**. La vaina radicular interna es una cubierta celular multiestratificada que rodea la parte profunda del pelo. La vaina radicular interna tiene tres capas:

- **Capa de Henle**, que se compone de una sola capa exterior de células cúbicas. Estas células están en contacto directo con la parte más externa del folículo piloso, que es una invaginación de la epidermis y recibe el nombre de **vaina radicular externa**.
- **Capa de Huxley**, que consiste en una capa simple o doble de células aplanadas que forman la **placa intermedia de la vaina radicular interna**.
- **Cutícula de la vaina radicular interna**, que se compone de células planas o escamosas cuya superficie libre externa está en contacto con el tallo del pelo.

Un nicho de células madre epidérmicas que se encuentra en la prominencia folicular de la vaina radicular externa, provee las células madre para el crecimiento del pelo.

El seguimiento de la vaina radicular externa del folículo piloso hacia la superficie epidérmica, permite identificar el sitio de inserción del músculo erector del pelo y el origen del conducto de la glándula sebácea desde la pared del conducto folicular (v. fig. 15-14). Las terminaciones nerviosas rodean la vaina radicular externa a la altura de la inserción del músculo erector. En esta región general se halla una aglomeración de células epiteliales relativamente indiferenciadas, llamada **prominencia folicular**. Estudios recientes identifican la prominencia folicular como un nicho de **células madre epidérmicas** (**ES** = *epidermal stem*) (v. fig. 15-15). Las células ES pueden permanecer en esta región por tiempo indefinido y sufrir autorrenovación o diferenciación en linajes celulares específicos. En condiciones normales, las células ES son las encargadas de proveer células madre para el crecimiento de los folículos pilosos (la matriz del pelo, la vaina radicular interna, la corteza y la médula), así como de las glándulas sebáceas (v. fig. 15-15). Las células ES que normalmente se encuentran en la prominencia folicular, no contribuyen a la población de las células madre basales de la epidermis. No obstante, cuando la epidermis se lesiona o se pierde (como ocurre en las quemaduras cutáneas extensas y en las heridas superficiales de la piel), las células ES se reprograman, migran hacia la superficie de la herida desde sus nichos foliculares y participan en la formación inicial de una nueva superficie epidérmica en la herida.

Los pelos están compuestos por células queratinizadas que se desarrollan a partir de folículos pilosos.

La cornificación del pelo y de la vaina radicular interna se produce poco después de que las células dejan la matriz en una región llamada la **zona queratógena**, ubicada en el tercio inferior del folículo. A medida que las células corticales pasan a través de esta zona, se diferencian, expulsan sus orgánulos y se compactan con los filamentos intermedios de queratina reticulados. Cuando el pelo emerge del folículo, ya está cornificado por completo como **queratina dura**. La vaina radicular interna, que consiste en queratina blanda, no emerge del folículo junto con el pelo sino que se desintegra a la altura del istmo folicular, en donde drenan las secreciones sebáceas. Una lámina basal gruesa, llamada **membrana vítrea**, separa el folículo piloso de la dermis. Alrededor del folículo hay una vaina de tejido conjuntivo denso irregular. El **músculo erector del pelo** se inserta cerca de la protuberancia folicular que, como ya se indicó, funciona como un nicho de citoblastos epidérmicos.

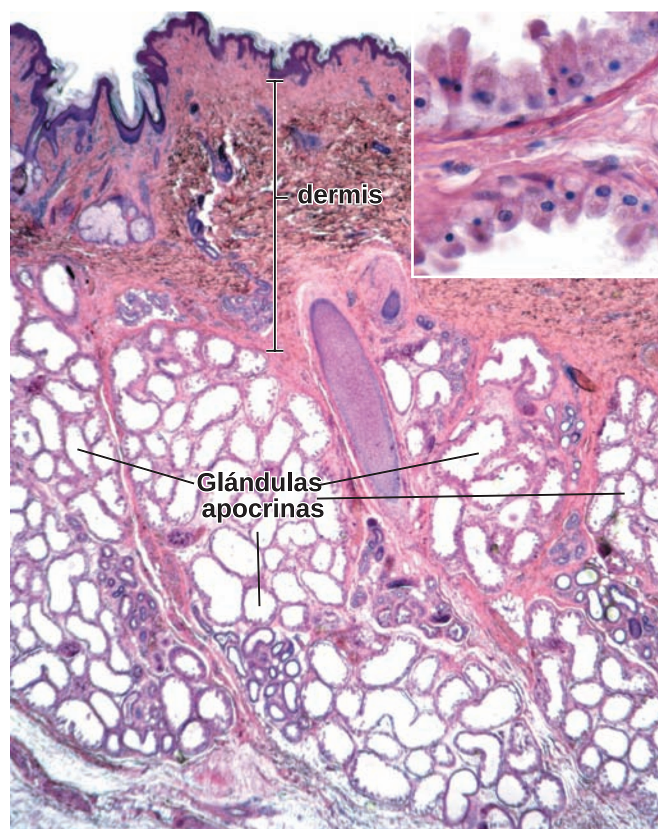


FIGURA 15-19 ▲ Microfotografía de glándula sudorípara apocrina. En este corte de piel de la región perianal de un adulto, hay varias glándulas sudoríparas apocrinas (anales), que se identifican con facilidad por la gran luz de sus adenómeros. Esta glándula sudorípara apocrina está cerca de un folículo piloso (*centro* de la fotomicrografía) y profunda con respecto al tejido conjuntivo denso irregular de la dermis. 45 X. **Recuadro.** El componente secretor visto con más aumento, muestra los tipos de células de la glándula apocrina. La glándula consiste en un epitelio simple cuyas células son cilíndricas bajas o cúbicas y en células mioepiteliales ubicadas en la porción basal de la capa celular epitelial. 230 X.

Los pelos son estructuras filamentosas alargadas que se proyectan desde los folículos pilosos. Se componen de queratinas duras fuertemente reticuladas y constan de tres capas (v. fig. 15-14):

- **Médula**, que forma la parte central del tallo del pelo y contiene una columna de células queratinizadas grandes, conectadas en forma laxa, que contienen queratina blanda. La médula está presente sólo en los pelos gruesos.
- **Corteza**, que es la capa más grande y constituye alrededor del 80 % de la masa total del pelo. Se encuentra fuera de la médula y se compone de células corticales llenas de filamentos intermedios de queratina dura. Cada filamento

está rodeado por un espacio amorfo que contiene **proteínas asociadas a la queratina (KAP)**. Estas KAP de alto contenido de azufre son responsables de la formación del tallo piloso rígido al generar un extenso reticulado de los filamentos intermedios de queratina a través de enlaces disulfuro. La corteza determina la textura, la elasticidad y el color del pelo. La melanina, responsable del color del pelo, es producida por los melanocitos presentes en el estrato germinativo del bulbo piloso.

- **Cutícula del pelo**, es la capa más externa del pelo. Contiene varias capas de células escamosas superpuestas, semitransparentes y queratinizadas. Estas células se asemejan a las escamas de un pez o a tejas de techos, con sus bordes libres alejados del folículo piloso. La cutícula protege el pelo del daño físico y químico y determina su porosidad.

La **estructura del pelo** en los seres humanos está determinada por factores genéticos múltiples que incluyen 17 genes de queratina (11 genes para el tipo I y 6 genes para el tipo II) y más de 85 genes de KAP.

Glándulas sebáceas

Las glándulas sebáceas secretan el sebo que cubre la superficie del pelo y la piel.

Las **glándulas sebáceas** se originan como brotes de la vaina radicular externa del folículo piloso y suele haber varias glándulas por folículo (fig. 15-16 y lámina 45, pág. 564). La sustancia oleosa sintetizada por la glándula, el **sebo**, es el producto de la secreción holocrina. La célula entera produce y se llena de lípidos mientras que al mismo tiempo sufre una muerte celular programada (apoptosis) conforme el producto graso llena la célula. En última instancia, tanto el producto de secreción como el detrito celular se eliminan desde la glándula hacia el infundíbulo del folículo piloso que, junto con el conducto corto de la glándula sebácea, forma el **conducto pilosebáceo**. La actividad mitótica de las células basales en la periferia de la glándula, produce células nuevas y las células en la glándula permanecen unidas entre sí por los desmosomas. La lámina basal de estas células es continua con la de la epidermis y el folículo piloso. El proceso de producción de sebo, desde el momento de las mitosis de las células basales hasta la secreción del producto elaborado, tarda unos 8 días.

Las células basales de la glándula sebácea contienen retículo endoplásmico liso (REL) y rugoso (RER), ribosomas libres, mitocondrias, glucógeno y un aparato de Golgi bien desarrollado. A medida que las células se alejan del estrato basal y comienzan a sintetizar el producto de secreción lipidíca, la cantidad de REL aumenta, lo que es un reflejo de la función del REL en la síntesis y secreción de lípidos. Las células se llenan gradualmente de múltiples gotitas lipídicas, separadas por delgados tabiques de citoplasma.

Glándulas sudoríparas

Las **glándulas sudoríparas** se clasifican según su estructura y la índole de su secreción. Así, se identifican dos tipos de glándulas sudoríparas.

- **Glándulas sudoríparas ecrinas**, que se distribuyen sobre toda la superficie del cuerpo, salvo los labios y ciertas partes de los genitales externos.

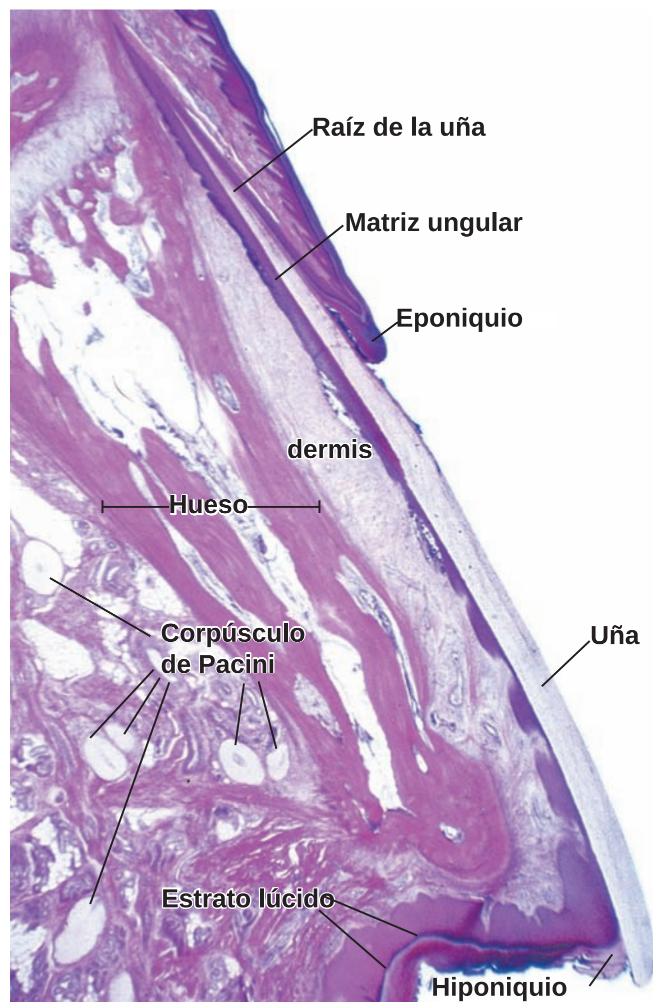


FIGURA 15-20 ▲ Fotomicrografía de un corte sagital del extremo distal de un dedo con su correspondiente uña. La uña es una placa queratinizada situada en la cara dorsal de las falanges distales. Bajo el borde libre de la uña hay una capa limitante, el hiponiquio, que es continuo con el estrato córneo de la epidermis contigua. El extremo proximal, la raíz de la uña, está cubierto por un repliegue cutáneo, el eponiquio, que también es continuo con el estrato córneo de la epidermis contigua. Profunda con respecto a la uña hay una capa de epitelio con dermis contigua. La porción proximal de este epitelio se conoce como *matriz de la uña*. El hueso en esta sección corresponde a una falange distal. En el tejido conjuntivo del lado palmar hay muchos corpúsculos de Pacini. Nótese que, incluso con este poco aumento, el estrato lúcido es visible en la epidermis de pulpejo del dedo. 10 X.

- **Glándulas sudoríparas apocrinas**, se limitan a la axila, la aréola y el pezón de la glándula mamaria; la región perianal y los genitales externos. Las **glándulas ceruminosas** del conducto auditivo externo y las **glándulas apocrinas de las pestañas (glándulas de Moll)** también son glándulas de tipo apocrino.

Glándulas sudoríparas ecrinas

Las glándulas sudoríparas ecrinas son glándulas tubulares simples que regulan la temperatura corporal.

Las **glándulas sudoríparas ecrinas** son estructuras independientes, no asociadas con el folículo piloso que se originan como brotes en profundidad de la epidermis fetal. Cada glándula ecrina está dispuesta como una estructura tubular simple,

CUADRO 15-6 Correlación clínica: reparación cutánea

El proceso de curación de heridas cutáneas por tradición se clasifica en unión primaria o secundaria. La curación por **unión primaria (primera intención)** se produce después de las incisiones quirúrgicas en las cuales las heridas, que suelen ser limpias y asépticas, tienen sus bordes aproximados por suturas. La curación por **unión secundaria (segunda intención)** se produce en heridas traumáticas con bordes separados, que se caracterizan por una pérdida más extensa de células y tejidos. La cicatrización de heridas, en estos casos, comprende la generación de una gran cantidad de **tejido de granulación**, el cual consiste en un tejido especializado que se forma durante el proceso de reparación.

Para la reparación de una incisión o una laceración de la piel, se requiere la proliferación estimulada tanto de la dermis como de la epidermis. La reparación dérmica comprende (1) la formación de un coágulo sanguíneo, (2) la eliminación de las fibras de colágeno dañadas, sobre todo a través del esfuerzo de la actividad de los macrófagos que se asocia con la inflamación, (3) la formación de tejido de granulación, (4) la reepitelización de la superficie expuesta, (5) la proliferación y la migración de fibroblastos y la diferenciación de miofibroblastos que participan en la contracción de la herida, y (6) el depósito y el remodelado de la matriz extracelular del tejido conjuntivo subyacente. La curación por unión primaria después de la aplicación de suturas, reduce la extensión de la zona de reparación a través del cierre máximo de una herida, minimizando la formación de cicatrices. Las incisiones quirúrgicas normalmente se realizan a lo largo de las líneas de división; el corte se efectúa paralelo a los haces de fibras de colágeno para minimizar, de ese modo, la necesidad de un exceso de producción de colágeno y la inherente formación de una cicatriz prominente.

La reparación de la epidermis comprende la proliferación de los queratinocitos basales en el estrato germinativo de los sitios no dañados que rodean la herida (fig. C15-6.1). La actividad mitótica se incrementa mucho en las primeras 24 h. Al poco tiempo, el sitio de la herida queda cubierto por una **costra** que corresponde al coágulo de sangre deshidratado. Las células basales proliferantes del estrato basal comienzan su migración por debajo de la costra y en toda la superficie de la herida. La velocidad de migración alcanza hasta 0,5 mm/día y el proceso comienza entre las 8 h y las 18 h después de producida la herida. La proliferación y diferenciación ulterior ocurren detrás del frente de la migración, lo que lleva a la restauración de la epidermis multiestratificada. A medida que nuevas células se queratinizan y al final se exfolian, la costra suprayacente se separa junto con las células descamadas, lo que explica por qué una costra se desprende de su periferia hacia el centro.

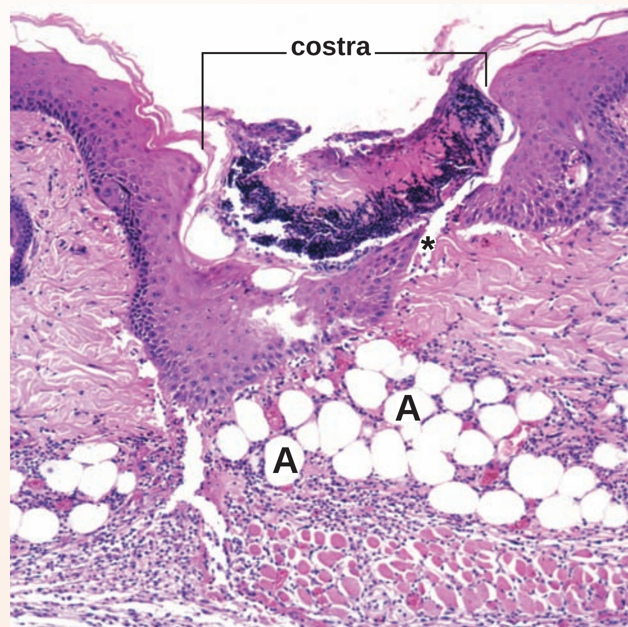


FIGURA C15-6.1 ▲ Microfotografía que muestra una etapa avanzada en la reparación epidérmica de una herida cutánea. La herida inicial fue causada por una incisión a través de todo el espesor de la piel y de parte de la hipodermis, que contiene adipocitos (A). La epidermis se ha vuelto a formar debajo de la costra. El *asterisco* marca un artefacto donde el epitelio se ha separado durante la preparación de la muestra. La costra, que contiene abundantes neutrófilos muertos en su cara profunda, está a punto de desprenderse. En esta etapa, la dermis exhibe pocos cambios durante el proceso de reparación, pero al final se restablecerá para formar una capa continua. 110 X.

En los casos en los que se pierde todo el espesor de la capa epidérmica, ya sea por traumatismo o en cirugía, partes de los folículos pilosos (la prominencia folicular que contiene el nicho de células madre epidérmicas) producen células que migran sobre la superficie expuesta para restablecer una capa epitelial completa (epidermis). La destrucción masiva de todas las estructuras epiteliales de la piel, como ocurre en una quemadura de tercer grado o en las abrasiones extensas de todo el espesor cutáneo, impide la reepitelización. Estas heridas sólo se pueden curar con injertos de epidermis para cubrir el área lesionada. Sin un injerto, la herida, en el mejor de los casos, se reepitelizaría con lentitud y de manera imperfecta por proliferación celular desde sus bordes.

enrollada y de fondo ciego. Se compone de dos segmentos: un **segmento secretor**, situado en la dermis profunda o en la parte superior de la hipodermis y un **segmento canalicular** menos tortuoso, que se continúa directamente con el anterior y desemboca en la superficie epidérmica (fig. 15-17 y lámina 44, pág. 562).

Las glándulas sudoríparas ecrinas desempeñan un papel importante en la **regulación de la temperatura** a través del enfriamiento causado por la evaporación del agua del sudor sobre la superficie del cuerpo. La porción secretora de las glándulas produce una secreción de composición semejante a la de un ultrafiltrado de la sangre. La resorción de un poco de sodio y agua en el conducto excretor genera la emisión de un sudor hipotónico hacia la superficie de la piel. Esta solución acuosa hipotónica es baja en proteínas y contiene cantidades variables de cloruro de sodio, urea, ácido úrico y amonio. Por

lo tanto, la glándula de sudor ecrino también actúa, en parte, como un órgano excretor.

La sudoración excesiva puede conducir a la pérdida de otros electrolitos, como potasio y magnesio, y a una deshidratación importante. Normalmente, el cuerpo pierde alrededor de 600 ml de agua al día a través de la evaporación pulmonar y cutánea. En condiciones de alta temperatura ambiente, la pérdida de agua puede aumentar de una manera regulada por un aumento de la sudoración. Esta **sudoración termorreguladora** se inicia en la región frontal de la cabeza y en el cuero cabelludo, se extiende a la cara y al resto del cuerpo y por último aparece en las palmas de las manos y las plantas de los pies. En cambio, las palmas de las manos, las plantas de los pies y las axilas son las primeras superficies que sudan en situaciones de tensión emocional. El control de la sudoración termorreguladora es colinérgico, mientras que la **sudoración emocional** podría ser estimulada por terminaciones adrenérgicas de la división simpática del sistema nervioso autónomo.

El segmento secretor de la glándula sudorípara ecrina contiene tres tipos celulares.

En el adenómero de las glándulas ecrinas hay tres tipos de células: **células claras** y **células oscuras**, ambas son células epiteliales secretoras, y **células mioepiteliales**, que son células epiteliales contráctiles (fig. 15-18 y lámina 45, pág. 564). Todas las células están en contacto con la lámina basal; su distribución es la de un epitelio seudoestratificado.

- Las **células claras** se caracterizan por la abundancia de glucógeno. El glucógeno es visible en la figura 15-18a debido a su gran cantidad; se tiñó intensamente con el método del ácido peryódico de Schiff (PAS). En los preparados de rutina teñidos con H&E, el citoplasma de células claras se tiñe muy poco. Los orgánulos membranosos incluyen numerosas mitocondrias, cisternas del REL y un aparato de Golgi relativamente pequeño. La membrana plasmática está muy ampliada en las superficies laterales y apicales por extensos pliegues citoplasmáticos. Además, la superficie basal de la célula posee repliegues, si bien son mucho menos complejos que los pliegues citoplasmáticos. La morfología de estas células indica que producen el componente acuoso del sudor.
- Las **células oscuras** se caracterizan por un RER y gránulos de secreción abundantes (v. fig. 15-18). El aparato de Golgi es relativamente grande, una característica que concuerda con la actividad secretora de la glucoproteína de estas células. El citoplasma apical contiene gránulos de secreción maduros y ocupa la mayor parte de la superficie luminal (v. fig. 15-18a). Las células claras tienen una exposición citoplasmática a la luz mucho menor; la secreción de su producto ocurre en gran parte a través de las superficies laterales de la célula, que están en contacto con canalículos intercelulares, que permiten que la secreción acuosa alcance la luz. Aquí se mezcla con la secreción proteinácea de las células oscuras.
- Las **células mioepiteliales** se limitan al aspecto basal del adenómero. Se encuentran entre las células secretoras, con sus evaginaciones orientadas en sentido transversal con respecto al túbulo. El citoplasma contiene muchos filamentos contráctiles (de actina) que se tiñen intensamente con eosina, lo que permite su fácil identificación en los preparados de rutina teñidos con H&E. La contracción de estas células produce la expulsión rápida del sudor desde la glándula.

El segmento canalicular (conducto excretor) de las glándulas ecrinas está revestido por un epitelio biestratificado cúbico y carece de células mioepiteliales.

El conducto excretor de la glándula continúa desde la porción secretora con cierto enrollamiento. En los preparados histológicos, es normal que aparezcan siluetas del conducto entre las siluetas del adenómero. A medida que asciende a través de la dermis, el conducto adquiere un trayecto en espiral hasta que alcanza la epidermis, donde continúa hasta la superficie describiendo una espiral más compacta. No obstante, cuando el conducto entra en la epidermis, las células canaliculares desaparecen y las células epidérmicas pasan a formar la pared del conducto. El conducto está compuesto por un **epitelio estratificado cúbico**, que consiste en una capa de células basales y una capa celular luminal. Las células del conducto son más pequeñas y aparecen más oscuras que las células de la porción secretora de la glándula. Además, el conducto tiene un diámetro menor que el del adenómero. A diferencia de la porción secretora de la glándula ecrina, la porción de conducto carece de células mioepiteliales. Estas características son útiles para distinguir el conducto del adenómero en un corte histológico (v. fig. 15-17).

Las células basales o periféricas del conducto tienen un núcleo redondeado u ovoide que contiene un nucléolo prominente. El citoplasma está repleto de mitocondrias y ribosomas. Las células apicales o luminales son más pequeñas que las células basales, pero sus núcleos presentan un aspecto semejante. La característica más llamativa de las células luminales es el aspecto vítreo (hialinizado) muy teñido de su citoplasma apical. El aspecto vítreo se debe a la presencia de una gran cantidad de tonofilamentos aglomerados en el citoplasma apical.

Glándulas sudoríparas apocrinas

Las glándulas apocrinas son glándulas tubulares de luz amplia que están asociadas con los folículos pilosos.

Las **glándulas sudoríparas apocrinas** tienen su origen en los mismos brotes epidérmicos de los que surgen los folículos pilosos. La conexión con el folículo se conserva, lo que permite que la secreción de la glándula drene en él, normalmente a una altura justo por encima de la desembocadura del conducto sebáceo. Desde aquí, el producto hace su camino a la superficie.

Al igual que las glándulas ecrinas, las apocrinas son glándulas tubulares enrolladas. A veces son ramificadas. La porción secretora de la glándula está ubicada en la dermis profunda o, con mayor frecuencia, en la región más superficial de la hipodermis.

La porción secretora (adenómero) de las glándulas apocrinas tiene una luz más amplia que el de las glándulas ecrinas y está compuesto por un solo tipo celular.

El adenómero de las glándulas apocrinas difiere en varios aspectos del de las glándulas ecrinas. La diferencia más obvia, bien visible con el microscopio óptico, es su luz muy am-

plia (fig. 15-19 y lámina 44, pág. 562). En contraste con las glándulas ecrinas, las apocrinas almacenan su producto de secreción en la luz. Los adenómeros de la glándula apocrina están compuestos por un epitelio simple. Tienen un solo tipo celular y el citoplasma de las células es eosinófilo. La superficie apical de las células suele presentar una protrusión vesiculosa. Antes se creía que esta parte de la célula se desprendía hacia la luz para formar el producto de secreción apocrino, de ahí el nombre de la glándula. Sin embargo, estudios con el MET confirmaron que la secreción es de **tipo merocrino**. El citoplasma apical contiene abundantes gránulos pequeños, el material de secreción dentro de la célula, que se eliminan por exocitosis. Otras características de la célula comprenden numerosos lisosomas y gránulos del pigmento lipofuscina. Estos últimos corresponden a lisosomas secundarios y terciarios. Las mitocondrias también son abundantes. Durante la fase refractaria, después de la expulsión del material de secreción, el aparato de Golgi aumenta de tamaño en preparación para una nueva fase secretora.

Las **células mioepiteliales** también están presentes en la porción secretora de la glándula y se encuentran entre las células secretoras y la lámina basal contigua. Al igual que en glándulas ecrinas, la contracción de las evaginaciones de las células mioepiteliales facilita la expulsión del producto de secreción de la glándula.

El conducto excretor de las glándulas apocrinas está revestido por un epitelio estratificado cúbico y carece de células mioepiteliales.

El **conducto de la glándula apocrina** es similar al conducto de la glándula ecrina; tiene una luz estrecha. Sin embargo, desde la porción secretora de la glándula, continúa en un curso bastante recto para desembocar en el conducto folicular. Debido a su curso recto, se reduce la probabilidad de ver el conducto y la porción secretora de una glándula apocrina en el mismo corte histológico. También en contraste con el conducto ecrino, no hay resorción de sustancias en el conducto apocrino. El producto de secreción no se altera en su paso a través del conducto.

El epitelio del conducto es estratificado cúbico, por lo general de dos capas celulares de espesor, aunque a veces pueden ser tres capas de células. El citoplasma apical de las células luminales aparece hialinizado, una consecuencia de la acumulación de tonofilamentos en el citoplasma apical. En este aspecto, se asemejan a las células luminales del conducto ecrino.

Las glándulas apocrinas producen una secreción con proteínas abundantes que contiene feromonas.

Las **glándulas apocrinas** producen una secreción que contiene proteínas, hidratos de carbono, amonio, lípidos y ciertos compuestos orgánicos que le darían color. Sin embargo, las secreciones varían de acuerdo con el sitio anatómico. En la axila, la secreción es lechosa y un tanto viscosa. Cuando se secreta, el líquido es inodoro pero por la acción de bacterias en la superficie de la piel, adquiere un olor acre.

Las **glándulas apocrinas** se vuelven funcionales en la pubertad; al igual que ocurre con vello pubiano y axilar, su desarrollo depende de las hormonas sexuales. En la mujer, las glándulas apocrinas axilares y areolares experimentan cambios morfológicos y secretores que se corresponden con el ciclo menstrual.

En muchos mamíferos, glándulas similares segregan **feromonas**, señales químicas utilizadas en la demarcación de territorio, en las conductas de cortejo y en ciertos comportamientos maternales y sociales. En general, se cree que las secreciones apocrinas funcionarían como feromonas en los seres humanos. Las feromonas masculinas (androstenol y androstenona) en la secreción de las glándulas apocrinas, tienen un impacto directo sobre el ciclo menstrual femenino. Por otra parte, las feromonas femeninas (copulinas) ejercen influencian en la percepción masculina de las mujeres y también inducirían cambios hormonales en los hombres.

Ambas glándulas sudoríparas, ecrinas y apocrinas, están inervadas por la porción simpática del sistema nervioso autónomo.

Las **glándulas sudoríparas ecrinas** son estimuladas por los neurotransmisores **colinérgicos** (que suelen identificarse con el componente parasimpático del sistema autónomo), mientras que las **glándulas apocrinas** son estimuladas por los neurotransmisores **adrenérgicos**. Como ya se describió, las glándulas ecrinas responden al calor y al estrés. Las glándulas apocrinas responden a los estímulos emocionales y sensoriales, pero no al calor.

Uñas

Las uñas son placas de células queratinizadas que contienen queratina dura.

Las uñas de los dedos de las manos y de los pies se encuentran levemente arqueadas, y se denominan **placas ungulares**, las cuales descansan sobre los **lechos ungulares**. El lecho ungular consiste en células epiteliales que son continuas con el estrato basal y estrato espinoso de la epidermis (fig. 15-20 y lámina 47, pág. 568).

La parte proximal de la uña, la **raíz ungular**, está oculta por un pliegue de la epidermis y cubre las células de la z**ona germinativa** o **matriz**. La matriz contiene una variedad de células, como células madre, células epiteliales, melanocitos, células de Merkel y células de Langerhans. Las células madre de la matriz se dividen con regularidad, migran hacia la raíz y allí se diferencian para producir la queratina de la uña. La queratina de la uña es **queratina dura**, como la de la corteza del pelo. A diferencia de la queratina blanda de la epidermis, la queratina dura no se descama. Se compone de filamentos de queratina muy juntos incluidos en una matriz amorfa de queratina con un contenido elevado de azufre, que es responsable de la dureza de la uña. El proceso de formación de queratina dura, al igual que en la corteza del pelo, no comprende la aparición de gránulos de queratohialina. Además, una envoltura celular cornificada contiene proteínas similares a las encontradas en la epidermis.

La adición constante de células nuevas en la raíz y su producción de queratina son la causa del crecimiento de las uñas. A medida que la superficie de la uña crece, se desliza sobre el lecho ungular. Desde el punto de vista microscópico, la superficie de la uña contiene **corneocitos** interdigitados muy juntos, que carecen de núcleo y orgánulos.

El área blanca en forma de medialuna ubicada cerca de la raíz de la uña, la **lúnula**, tiene ese aspecto claro a causa de la gruesa capa opaca de células de la matriz con cornificación parcial que hay en este sitio. Cuando la superficie de la uña se queratiniza por completo, es más transparente y adquiere el color del lecho vascular subyacente. El borde del pliegue cutáneo que cubre la raíz de la uña es el **eponiquio** o **cutícula**. La cutícula también se compone de queratina dura; por lo tanto, no se descama. Debido a su delgadez, tiene la tendencia a separarse, por lo que muchas personas, la recortan o la empujan hacia atrás. Una capa epidérmica engrosada, el **hiponiquio**, asegura el borde libre de la placa de ungular en el extremo del dedo.







Puntos esenciales
Sistema tegumentario

GENERALIDADES DEL SISTEMA TEGUMENTARIO

- El **sistema tegumentario** se compone de la piel y sus derivados (anexos cutáneos).
- La **piel** tiene dos capas: la **epidermis**, una capa superficial que consiste sobre todo en un epitelio estratificado plano (escamoso) cornificado y la **dermis**, una capa más profunda de tejido conjuntivo denso irregular.
- La **hipodermis** se encuentra a más profundidad en la piel y contiene cantidades variables de tejido adiposo.

EPIDERMIS

- La **epidermis** se compone sobre todo de **queratinocitos** (85 %) que sufren diferenciación para formar el epitelio estratificado escamoso cornificado.
- En la epidermis (estrato) se pueden distinguir cuatro capas.
- El **estrato basal** es una capa individual de células basales pequeñas con actividad mitótica, que están unidas al tejido conjuntivo subyacente por hemidesmosomas y entre sí por desmosomas.
- El **estrato espinoso** contiene varias capas de queratinocitos más grandes que están unidos entre sí por **desmosomas** situados en los extremos de sus evaginaciones citoplasmáticas y que contienen filamentos intermedios (filamentos de queratina).
- El **estrato granuloso** es una capa distintiva de los queratinocitos aplanados repletos de **gránulos de queratohialina** (contienen precursores de la **filagrina**, que aglomera **filamentos de queratina** y cuerpos laminares que contienen lípidos, que, cuando se secreta, son responsables de la formación de la **barrera contra el agua** en la epidermis.
- El **estrato córneo** es la capa más superficial de células (sin núcleo) escamosas terminalmente diferenciadas, que están casi llenas por completo de filamentos de queratina. Estas células están en constante descamación en la superficie de la piel.
- El tiempo total de rotación epidérmica es de alrededor de **47 días**.
- Los **melanocitos** (5 % de las células de la epidermis) se encuentran en el estrato basal y emiten evaginaciones largas que se extienden entre los queratinocitos en el estrato espinoso.
- Los melanocitos sintetizan el pigmento de **melanina** en los **melanosomas** y durante el proceso de **donación de pigmentos**, los melanocitos lo transfieren a los queratinocitos adyacentes. El pigmento transferido se acumula por encima de los núcleos de los queratinocitos para proteger el ADN nuclear de la radiación y del daño producido por los rayos ultravioleta (UV).
- Otras células en la epidermis comprenden **células de Langerhans** (del 2 % al 5 %), que son células presentadoras de antígeno que participan en la señalización del sistema inmunitario, y las **células de Merkel** (del 6 % al 10 %), que son células mecanorreceptoras asociadas con terminaciones nerviosas sensitivas.

DERMIS

- La **dermis** se compone de dos capas.
- La **capa papilar** es superficial y consiste en tejido conjuntivo laxo (colágeno I y III) que contiene un plexo extenso de sangre, vasos linfáticos y terminaciones nerviosas sensitivas.
- La **capa reticular** es más profunda y se compone de tejido conjuntivo denso irregular que contiene colágeno tipo I, fibras elásticas y vasos sanguíneos más grandes.
- La **unión dermoepidérmica** tiene muchas evaginaciones digitiformes de tejido conjuntivo llamadas **papilas dérmicas** que se corresponden con las protuberancias similares a la epidermis (**crestas epidérmicas**).
- Las **papilas dérmicas** contienen terminaciones nerviosas y una red de capilares sanguíneos y linfáticos.

RECEPTORES SENSITIVOS NERVIOSOS CUTÁNEOS

- La epidermis contiene **terminaciones nerviosas libres**, que detectan el tacto fino, el calor, el frío y el dolor.
- Además, los **corpúsculos de Merkel** (células de Merkel con una terminación nerviosa) son un mecanorreceptor sensitivo.
- La dermis contiene varias terminaciones nerviosas encapsuladas, como **corpúsculos de Pacini** para detectar presión y vibraciones, **corpúsculos de Meissner** para detectar el toque suave y **corpúsculos de Ruffini** para detectar estiramiento y torsión cutánea.

ANEXOS CUTÁNEOS

- Los **pelos** y **folículos pilosos** están presentes en casi todo el cuerpo.
- El **folículo piloso** contiene un reservorio de células madre epidérmicas (**protuberancia folicular**) que son responsables de la diferenciación en células matriciales formadoras de pelo.
- El **pelo** está formado por la diferenciación de las **células matriciales** en el **segmento inferior** del folículo piloso (**bulbo**) para formar la médula, la corteza (80 % de la masa de pelo) y la cutícula del tallo del pelo.
- El **tallo del pelo** está rodeado por la vaina radicular interna y externa. La **vaina radicular interna** tiene tres capas de células: la capa de Henle, la capa de Huxley y la **cutícula de la vaina radicular interna**. La **vaina radicular externa** es continua con la epidermis.
- Las **glándulas sebáceas** producen **sebo** que recubre la superficie del pelo y de la piel. El sebo es producido por secreción holocrina y desemboca en el folículo piloso a través del canal pilosebáceo.
- Las **glándulas sudoríparas apocrinas** secretan sudor con abundancia de proteínas en los folículos pilosos, pero se limitan a regiones específicas del cuerpo (axilas, periné).
- Las glándulas sudoríparas apocrinas son glándulas tubulares enrolladas con luz amplia. Sus partes secretoras contienen **células mioepiteliales**, cuya contracción es responsable de la expulsión del sudor.
- Las **glándulas sudoríparas ecrinas** no están relacionadas con los folículos pilosos. Producen el sudor de composición similar a un ultrafiltrado de la sangre en el riñón.
- Las glándulas sudoríparas ecrinas desempeñan un papel importante en la regulación de la temperatura, a través del enfriamiento que se produce por la evaporación del agua del sudor en la superficie del cuerpo. Sus partes secretoras también contienen células mioepiteliales.
- Las **uñas** son placas de células queratinizadas que descansan sobre los **lechos ungulares,** que contienen **queratina dura** formada en la raíz ungular en la parte proximal de la uña. Los queratinocitos proliferan allí y se diferencian para formar queratina dura.
- A medida que la **placa ungular** crece, se desliza sobre el lecho ungular con bordes cubiertos por los pliegues cutáneos.

LÁMINA 42 Piel I

La **piel** o tegumento, se compone de dos capas principales: la **epidermis**, compuesta por epitelio estratificado escamoso que está cornificado y la **dermis**, formada por tejido conjuntivo. Bajo la dermis hay una capa de tejido conjuntivo laxo llamada **hipodermis**, que por lo general también se conoce como **tejido subcutáneo** o, por los anatomistas, como fascia superficial. Normalmente, la hipodermis contiene gran cantidad de tejido adiposo, en particular en una persona bien alimentada.

La epidermis da origen a uñas, pelos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. En las palmas de las manos y la plantas de los pies, la epidermis tiene una capa queratinizada exterior que es sustancialmente más gruesa que en las otras partes del cuerpo. En consecuencia, la piel de las palmas y las plantas se conoce como **piel gruesa**, a diferencia de la piel sobre otras partes del cuerpo, que se conoce como **piel fina**.

No hay pelos en la piel gruesa. Además, el límite entre la epidermis y la dermis es más complejo en piel gruesa que en la piel fina. Las evaginaciones digitiformes de la dermis contra la base de la epidermis, las **papilas dérmicas**, son mucho más largas y están mucho más cerca unas de otras en la piel gruesa. Esto proporciona una mayor resistencia frente a las fuerzas de fricción que actúan sobre esta piel.



Piel gruesa, ser humano, H&E 45X.

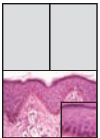
En esta muestra de piel gruesa, la **epidermis** *(Ep)* está en la parte superior; el resto del campo está ocupado por la dermis, en la que se puede observar una gran cantidad de **glándulas sudoríparas** *(SW)*. Si bien las capas de la epidermis se examinan mejor con mayor aumento, es fácil de ver, incluso con este aumento relativamente bajo, que alrededor de la mitad del espesor de la epidermis se compone de una capa superficial distintiva que se tiñe más claro que el resto de la epidermis. Esta es la capa queratinizada. Los contornos de la superficie en forma de cúpula, representan un corte transversal a través de los diminutos pliegues en la superficie de la piel gruesa, que producen las huellas dactilares de una persona.

Además de las glándulas sudoríparas, la dermis contiene vasos sanguíneos *(BV)* y tejido adiposo *(AT)*. Los conductos excretores de las glándulas sudoríparas *(D)* se extienden desde las glándulas hacia la epidermis. En la foto se ve uno de los conductos que entra en la epidermis a la altura del vértice de una cresta epitelial. Atravesará la epidermis con un trayecto en espiral para abrirse sobre la superficie de la piel.



Piel fina, ser humano, H&E, 60X.

Aquí se presenta una muestra de piel fina para comparar con la piel gruesa de la figura anterior. Además de las glándulas sudoríparas, la piel fina contiene folículos pilosos *(HF)* y sus **glándulas sebáceas** *(SGl)* asociadas. Cada glándula sebácea se abre en un folículo piloso. A menudo, como en esta muestra de tejido, los folículos pilosos y las glándulas, tanto sebáceas como sudoríparas, se extienden más allá de la dermis *(De)* hacia el interior de la hipodermis. Obsérvense los vasos sanguíneos *(BV)* y el tejido adiposo *(AT)* en la hipodermis.

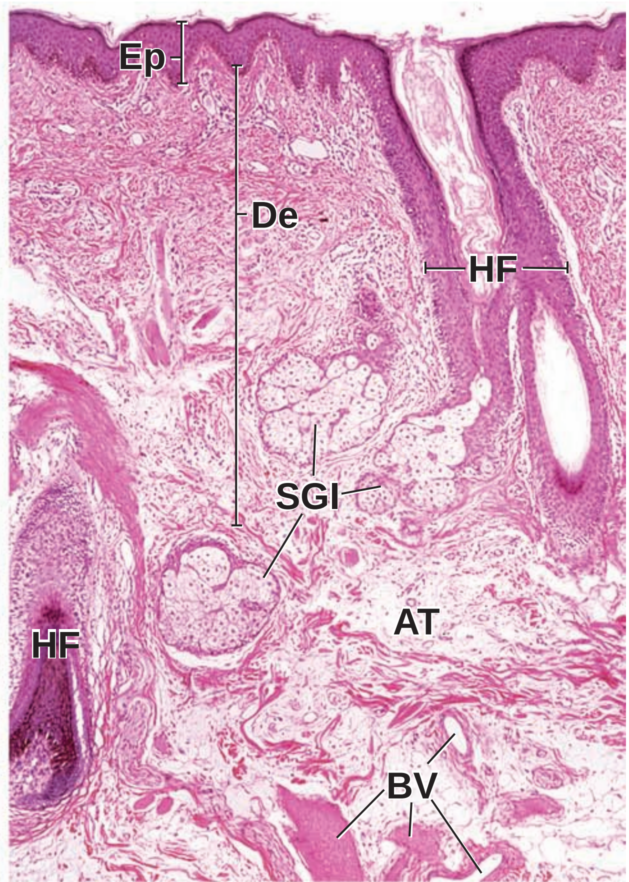


Epidermis, piel, ser humano, H&E, 320X; recuadro 640X.

Aquí se muestran las capas de la **epidermis** con más aumento. La capa de células que ocupa el lugar más profundo es el **estrato basal** *(SB)*. Tiene una sola célula de espesor. Justo encima hay una capa de varias células de espesor, el **estrato espinoso** *(SS)*. Se compone de células que tienen evaginaciones que parecen "espinas" en su superficie. Estas evaginaciones entran en contacto con las evaginaciones espinosas de las células vecinas y, juntas, se ven como puentes intercelulares (flechas, detalle). La capa siguiente es el **estrato granuloso** *(SGr)*, cuyas células contienen gránulos de queratohialina (*punta de flecha, detalle*). En la superficie está el **estrato córneo** *(SC)*. Está formado por células queratinizadas, es decir, células que ya no poseen núcleos. Las células queratinizadas son planas y generalmente se adhieren a otras células por arriba y por abajo sin que puedan discernirse límites celulares. En la piel gruesa se ve una quinta capa, el **estrato lúcido**, que se encuentra entre el estrato granuloso y el estrato córneo. El pigmento en las células del estrato basal es la melanina; algo de este pigmento (P) también está presente en algunas células del tejido conjuntivo de la dermis.

AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
D, conducto excretor de glándula sudorípara
De, dermis
Ep, epidermis
HF, folículo piloso
P, pigmento
SB, estrato basal
SC, estrato córneo
SGl, glándula sebácea
SGr, estrato granuloso
SS, estrato espinoso
SW, glándula sudorípara
puntas de flecha, gránulos en una célula de estrato granuloso
flechas, puentes intercelulares


Ep
D
D
SW
BV
AT


Ep
De
HF
SGl
AT
HF
BV

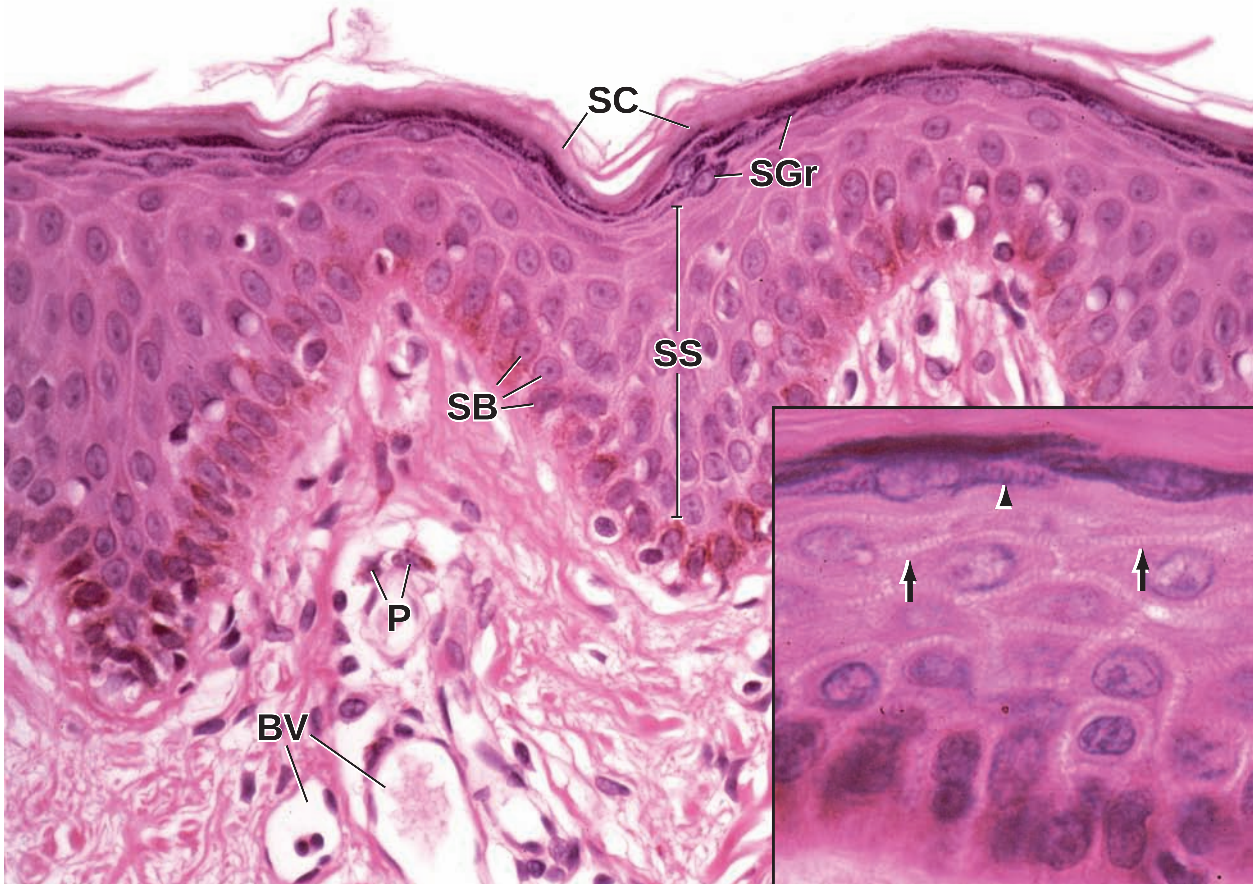

SC
SGr
SS
SB
P
BV

LÁMINA 43 Piel II

La **epidermis** contiene cuatro tipos celulares distintos: **queratinocitos**, **melanocitos**, **células de Langerhans** y **células de Merkel**. Los queratinocitos son las células más abundantes; se generan en el **estrato basal** y avanzan hacia la superficie. Al hacerlo, producen la proteína intracelular **queratina** y el lípido extracelular especial que sirve como barrera contra el agua en las capas superiores de la epidermis. Desde el punto de vista histológico, los queratinocitos son las células que exhiben evaginaciones como espinas en el estrato espinoso. Los otros tres tipos de células no se identifican con facilidad en los cortes de parafina teñidos con H&E. Sin embargo, el producto del melanocito sí se ve en los cortes teñidos con H&E, y esto se considera en las dos primeras figuras de esta lámina.

La piel contiene un pigmento, **la melanina**, que protege el tejido contra los efectos nocivos de la luz ultravioleta. Está formada por melanocitos que después la entregan a los queratinocitos. En la piel oscura hay más pigmento que en la piel clara; esto se puede ver mediante la comparación de piel clara *(figura de arriba)* y de piel oscura *(figura del medio)*. En cada una de las figuras se muestran la epidermis y una pequeña cantidad de la dermis. Mientras que la parte profunda de la piel oscura contiene pigmento abundante, la cantidad de pigmento en la piel clara es insuficiente para que sea visto con este aumento. Las células productoras de pigmento están presentes en ambos tipos de piel y en cantidades aproximadamente iguales. La diferencia se debe a una degradación más rápida del pigmento por los lisosomas de los queratinocitos en la piel clara. Después de la exposición prolongada a la luz solar, en la piel clara también se produce pigmento en cantidad suficiente para que sea visible.



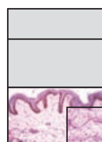
Piel clara, ser humano, H&E 300X.

En los cortes de parafina teñidos con H&E de muestras de piel clara, como en esta fotomicrografía, los **melanocitos** se ven como células pequeñas, redondeadas y claras *(CC)*, mezcladas con las otras células del estrato basal. Sin embargo, no todas las células claras de la epidermis son melanocitos. Por ejemplo, las células de Langerhans también pueden aparecer como células claras, pero están situadas más superficialmente en el estrato espinoso. Las células de Merkel también pueden aparecer como células claras, por lo que se dificulta la identificación exacta de estos tres tipos de células.



Piel oscura, ser humano, H&E 300X.

En la piel oscura, la mayor parte del pigmento está en la porción basal de la epidermis, pero también está presente en células que avanzan hacia la superficie y dentro de las células anucleadas de la capa queratinizada. Las *flechas* indican el **pigmento de melanina** en los queratinocitos del estrato espinoso y en el estrato córneo. En la piel clara, la melanina se degrada antes de salir de la porción más superficial del estrato espinoso. Por lo tanto, el pigmento no se ve en las capas superiores de la epidermis.



Dermis, piel, ser humano, H&E y técnica para elastina 200X; recuadro 450X.

Esta foto se incluye en la lámina porque muestra ciertas características de la dermis, la capa de tejido conjuntivo de la piel. La dermis se divide en dos capas: la **capa papilar** *(PL)* de tejido conjuntivo laxo y la **capa reticular** *(RL)* de tejido conjuntivo más denso. La capa papilar está justo debajo de la epidermis. Comprende las papilas de tejido conjuntivo que se proyectan hacia la superficie epidérmica profunda. La **capa reticular** es profunda con respecto a la capa papilar. El límite entre estas dos capas no está marcado por ninguna característica estructural específica, excepto por el cambio en la composición histológica de ambas capas.

Esta muestra se tiñó con H&E y también con una técnica para visualizar las fibras elásticas *(EF)*. Estas últimas son relativamente gruesas y visibles en la capa reticular (v. también *recuadro*), donde aparecen como siluetas de color azul oscuro, algunas de las cuales son alargadas, mientras que otras son cortas. En la capa papilar, las fibras elásticas son más delgadas y relativamente escasa (*flechas*). El *detalle* muestra la tinción eosinófila típica de las fibras de colágeno gruesas en la capa reticular. Si bien con el poco aumento de esta fotomicrografía los haces de fibras de colágeno no se ven tan prominentes, es posible notar, no obstante, que son más gruesos en la capa reticular que en la capa papilar. La capa papilar es obviamente más celular que la capa reticular. Muchas de las pequeñas siluetas de color azul oscuro en la capa reticular representan cortes oblicuos y transversales de fibras elásticas (v. *recuadro*) y no a núcleos de células.

CC, células claras
EF, fibras elásticas
PL, capa papilar
RL, capa reticular

flechas, foto del centro, pigmento en diferentes capas de la epidermis; foto de abajo, fibras elásticas delgadas

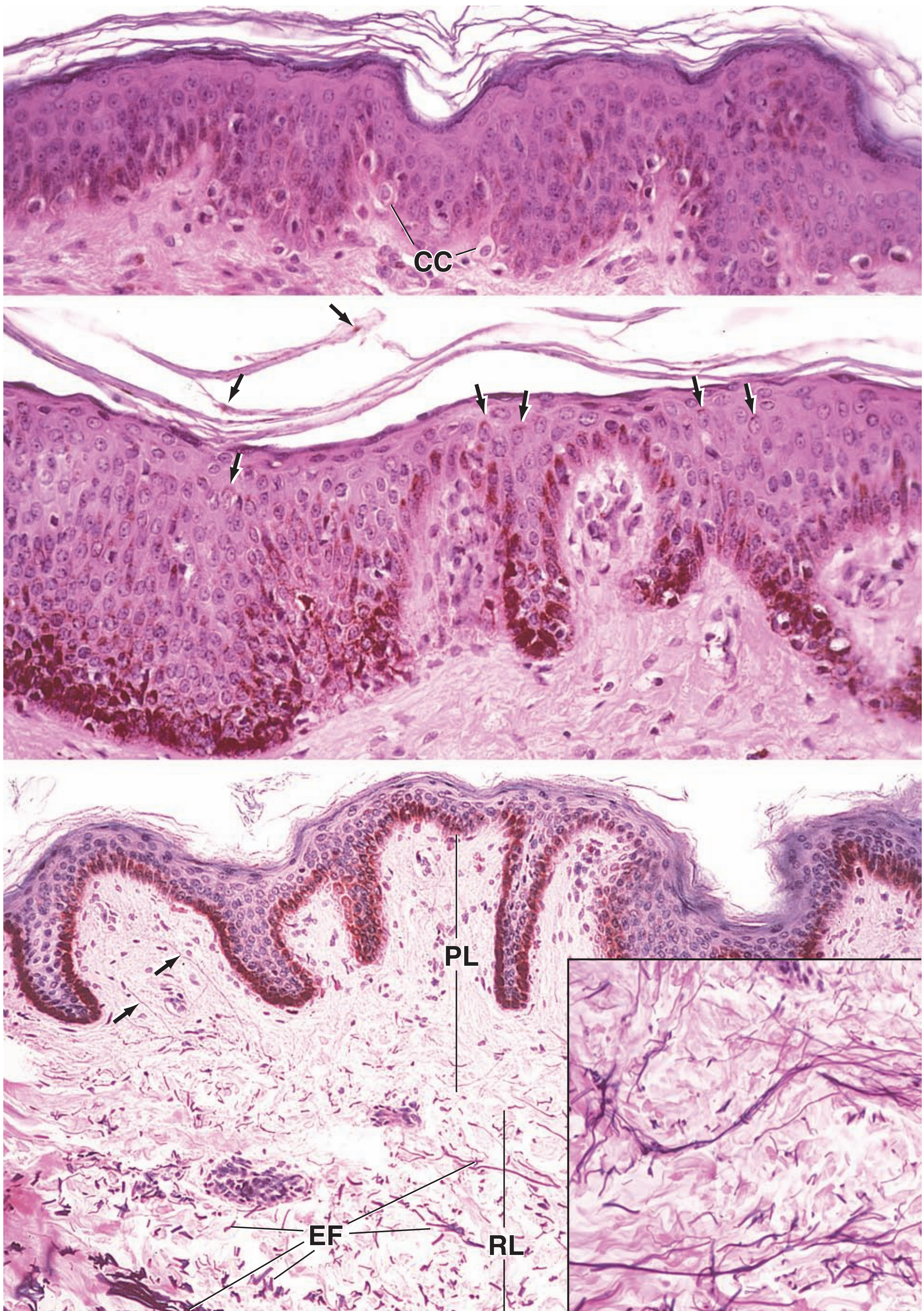
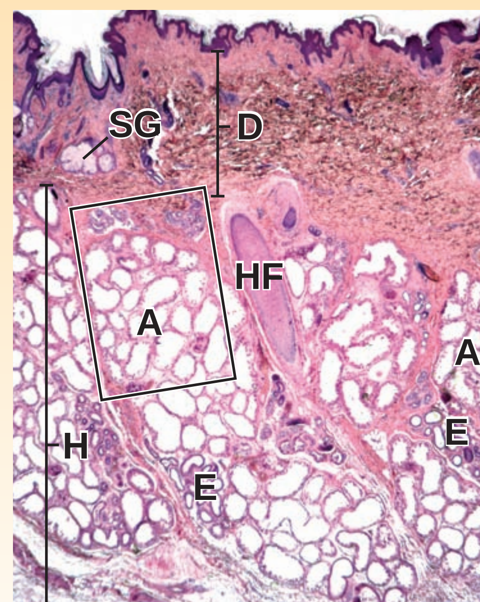

CC
PL
EF
RL

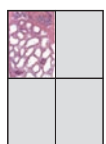
LÁMINA 44 Glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas

La **piel** posee tres tipos de glándulas: **ecrinas, apocrinas y sebáceas**. Las glándulas sudoríparas ecrinas están distribuidas por toda la superficie del cuerpo a excepción de los labios, el glande del pene, el prepucio, el clítoris y los labios menores. Son abundantes, en especial, en la piel gruesa de las manos y los pies. La evaporación del sudor secretado en la superficie de la piel refresca el cuerpo.

Las **glándulas sudoríparas apocrinas** se encuentran en la axila, areolas, regiones perineal y perianal, prepucio, escroto, monte del pubis y labios mayores. Muchas de las células epiteliales en la porción secretora de estas glándulas, presentan una protuberancia en forma de vesícula apical que antes se creía que estaba relacionada con su mecanismo de secreción (es decir, desprendimiento de la vesícula como el producto de secreción, de ahí el nombre de apocrinas). En la actualidad se sabe que la secreción apocrina es un proceso merocrino. La secreción es un producto transparente y viscoso que se torna odorífero por la acción de los microorganismos residentes en la superficie de la piel. En el ser humano, su papel no está claro, pero por lo general se cree que la secreción puede actuar como un atrayente sexual (feromona). Las glándulas apocrinas están presentes al nacer, pero no alcanzan su desarrollo pleno ni se tornan funcionales hasta la pubertad. En la mujer, estas glándulas sufren cambios que acompañan el ciclo menstrual.

FOTOMICROGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: esta fotomicrografía de la piel de la axila muestra las glándulas apocrinas *(A)* tubulares ramificadas grandes y las glándulas ecrinas *(E)* tubulares simples más pequeñas en la hipodermis *(H)*. También se ve un folículo piloso *(HF)* cortado en forma tangencial. La dermis *(D)* suprayacente está formada por tejido conjuntivo denso e incluye parte de una glándula sebácea *(SG)*.





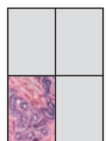
Glándulas sudoríparas apocrinas, piel, ser humano, H&E 33X.

Microfotografía con poco aumento que muestra la porción secretora de las **glándulas sudoríparas apocrinas**. Las siluetas de corte vistas aquí, corresponden a varias ramificaciones enrolladas de una sola glándula rodeada por tejido conjuntivo denso *(DCT)*. En la parte superior de esta imagen, hay dos **glándulas sudoríparas** *(SwG)* también rodeadas por tejido conjuntivo denso. Se debe notar la considerable diferencia en diámetro y tamaño de la luz de los dos tipos de glándulas.



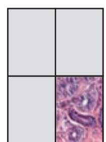
Glándula sudorípara apocrina, piel, ser humano, H&E 256X.

El epitelio *(Ep)* de la **glándula sudorípara apocrina** de la región incluida en el recuadro de la izquierda es cilíndrico simple. Las células individuales tienen altura variable y algunas muestran protrusiones vesiculosas *(B)*. En la base del epitelio se encuentran las células mioepiteliales fusiformes. En algunas regiones del túbulo, estas células se han cortado en sentido longitudinal y, por lo tanto, aparecen como una banda eosinófila *(EB)*. En otros sitios, las células se han cortado en forma tangencial y aparecen como una serie de siluetas lineales *(MyC)* y paralelas.



Glándula sudorípara ecrina, piel, ser humano, H&E 256X.

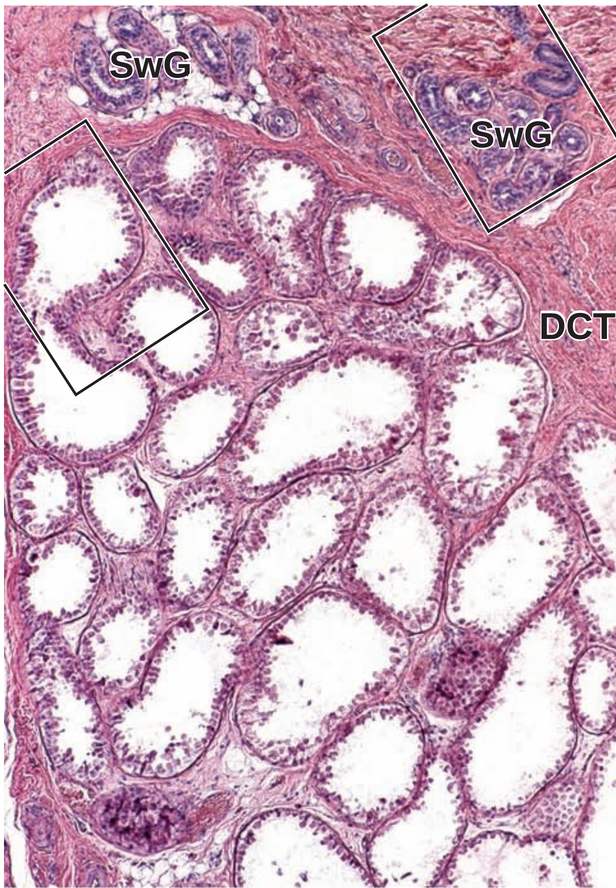
En esta fotomicrografía con más aumento, se ve la **glándula sudorípara ecrina** de la foto de arriba. Se pueden observar tanto las porciones secretoras como los conductos. La porción secretora *(SS)* tiene un diámetro más ancho y una luz más grande que el conducto excretor *(DS)*. El epitelio de la porción secretora es cilíndrico simple; el epitelio del **conducto excretor** presenta dos capas celulares de espesor y se lo clasifica como estratificado cúbico. Además, la porción secretora posee un componente mioepitelial.

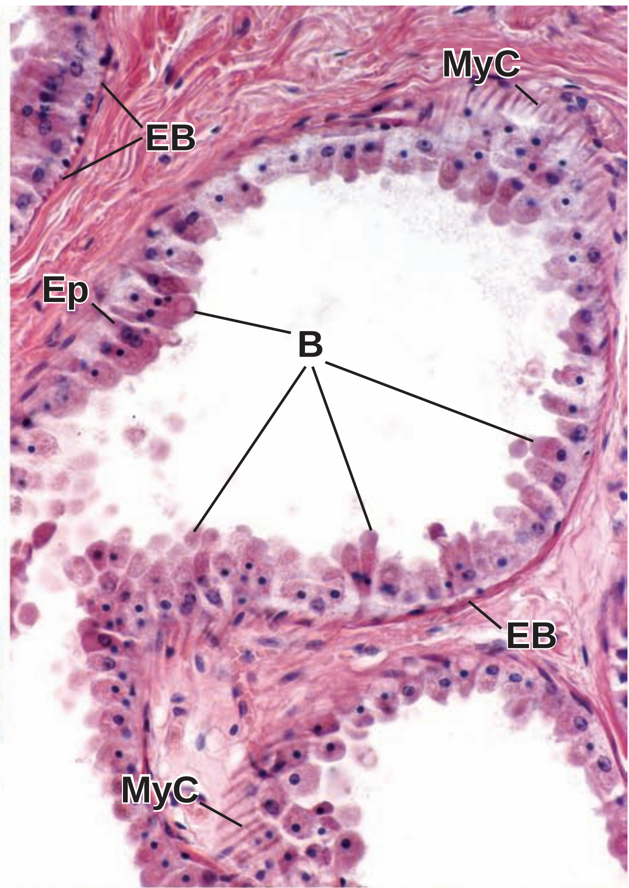


Glándula sudorípara ecrina, piel, ser humano, H&E 512X.

Esta fotomicrografía muestra una imagen con mucho aumento de las dos siluetas de corte transversal de la porción secretora *(SS)* y de la silueta de un conducto excretor, *(DS)* que aparecen en la región incluida en el recuadro de la izquierda. Cuando la pared tubular de la porción secretora se corta en un plano perpendicular, la índole simple cilíndrica del epitelio *(Ep)* se torna visible. Dado que el túbulo es tan sinuoso, el epitelio suele aparecer multiestratificado. En esta fotomicrografía, las **células mioepiteliales** de la porción secretora aparecen tanto en la forma de una banda circunferencial *(CB)*, como en la forma de una colección cortada en forma transversal *(CA)* que se asemeja a los dientes de una sierra. En ocasiones, los núcleos de las células mioepiteliales *(MyN)* aparecen en el plano de corte. Tales siluetas dan la apariencia de un epitelio seudoestratificado. El conducto excretor *(DS)* carece de mioepitelio y también se diferencia porque su epitelio es estratificado cúbico. Véase la siguiente lámina.

A, glándula apocrina
B, protrusiones vesiculosas
CA, colección cortada en sentido transversal
CB, banda circunferencial
D, dermis
DCT, tejido conjuntivo denso
DS, conducto excretor
E, glándula ecrina
EB, banda eosinófila
Ep, epitelio
H, hipodermis
HF, folículo piloso
MyC, siluetas lineales de células mioepitelilaes
MyN, núcleos de células mioepiteliales
SG, glándula sebácea
SS, porción secretora
SwG, glándulas sudoríparas


SwG
SwG
DCT


MyC
EB
Ep
B
EB
MyC


DS
DS
DS
SS

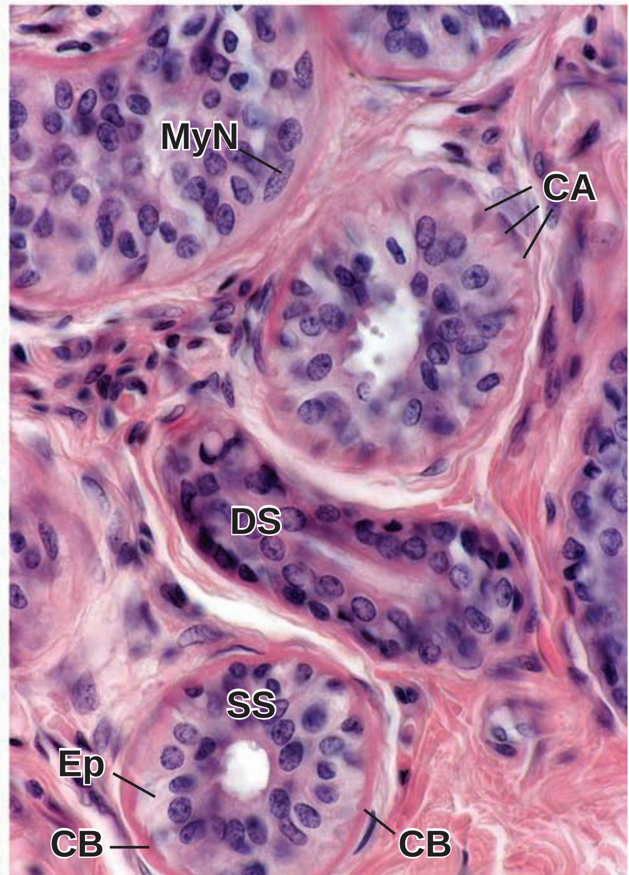
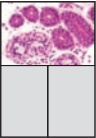

MyN
CA
DS
SS
Ep
CB
CB

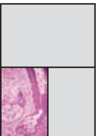
LÁMINA 45 Glándulas sudoríparas y sebáceas

Es normal que el cuerpo pierda alrededor de 600 ml de agua por día a través de la evaporación pulmonar y cutánea. En condiciones de alta temperatura ambiental, la pérdida de agua se incrementa por un aumento de la sudoración. Esta sudoración termorreguladora ocurre primero en la región frontal y el cuero cabelludo, se extiende a la cara y al resto del cuerpo y por último en las palmas y plantas. Sin embargo, la *sudoración emocional,* se produce en primer lugar en las palmas de las manos y plantas de los pies y en las axilas. La sudoración está tanto bajo control nervioso, a través del sistema nervioso autónomo, como bajo control hormonal.
Las **glándulas sebáceas** secretan sebo, una sustancia oleosa que recubre la superficie del pelo y la piel. La secreción sebácea es de tipo holocrino; todas las células elaboran el producto de secreción graso y se llenan de él mientras sufren en forma simultánea una destrucción progresiva, seguida de apoptosis, conforme el producto llena la célula. Tanto el producto de secreción como los restos celulares se eliminan hacia el conducto **pilosebáceo**.



Glándula sudorípara, piel, ser humano, H&E 1 000 X.

Este corte a través de una **glándula sudorípara** muestra cinco siluetas del conducto *(D)* y dos siluetas del adenómero *(SG)*. La porción secretora de tamaño mayor, se seccionó donde describía un giro en U y es por ello que muestra dos luces. Las luces de conductos y adenómeros están señaladas con asteriscos.
La **unidad secretora** de la glándula sudorípara ecrina contiene dos tipos celulares epiteliales y células mioepiteliales *(M)*. Las *puntas de flecha* muestran pequeñas cortes transversales de citoplasma de la célula mioepitelial; las *flechas grandes* indican contornos más alargados de citoplasma mioepitelial. Las células epiteliales son de dos tipos, células oscuras y células claras. Desafortunadamente, la intensa tinción citoplasmática de las células oscuras no es obvia a menos que se tomen precauciones especiales para preservar los gránulos secretores en su citoplasma apical. Sin embargo, debe señalarse que las células oscuras están más cerca de la luz, mientras que las células claras están más cerca de la base de la capa epitelial, y entran en contacto con la lámina basal o, lo que es más frecuente, con las células mioepiteliales. Además, las células claras delimitan canalículos intercelulares. Varios de estos canalículos intercelulares *(flechas pequeñas)* se observan en las unidades secretoras. Esta figura también muestra que el conducto se compone de dos capas de células cúbicas pequeñas.



Glándula sebácea, piel, ser humano, H&E 160 X.

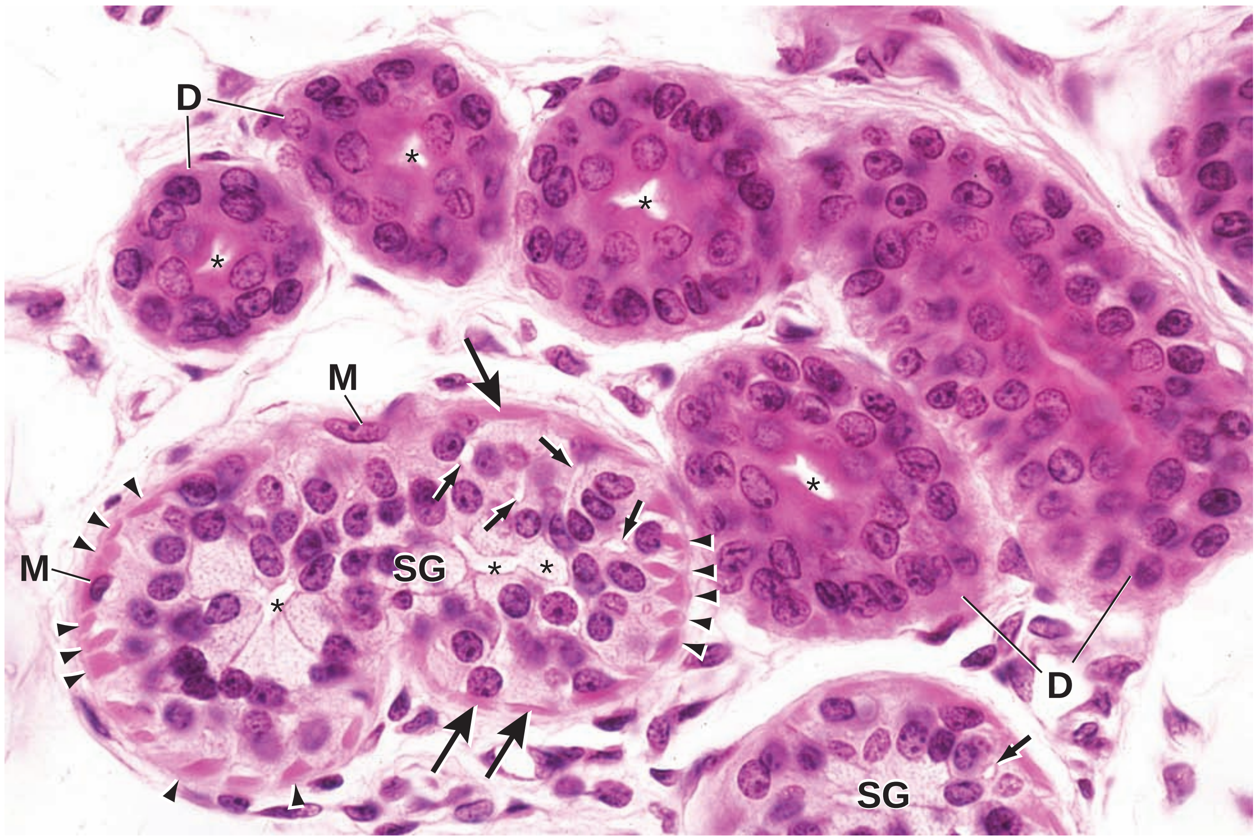
Las glándulas sebáceas se desarrollan a partir de células epiteliales del folículo piloso y eliminan su secreción hacia el folículo, desde donde llega a la superficie de la piel. La secreción sebácea es abundante en lípidos, y esto se refleja en las células de la glándula sebácea. En esta figura se muestra un corte de una glándula sebácea y su folículo piloso relacionado. En este nivel, el folículo piloso se compone de la vaina radicular externa *(RS)* que rodea el tallo del pelo. La **glándula sebácea** *(Seb)* aparece como un cúmulo de células, la mayoría de los cuales muestran un citoplasma claro de aspecto vacío o reticulado fino. Esto es así porque estas células contienen muchas inclusiones lipídicas que desaparecen al disolverse en los solventes de grasa utilizados durante la preparación de rutina de la muestra de parafina teñida con H&E. En el *ángulo inferior derecho* se ve la desembocadura de la glándula sebácea en el folículo piloso a través de la vaina radicular externa *(eRS)*.

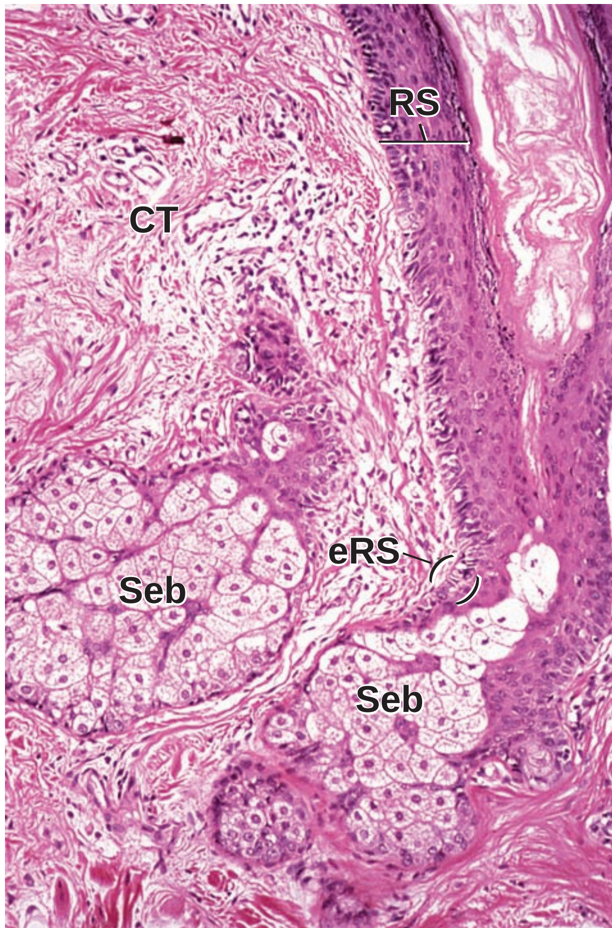


Glándula sebácea, piel, ser humano,H&E 280 X.

Aquí se muestran con más aumento la **glándula sebácea** y el **conducto pilosebáceo**. Los *números del 1 al 4* señalan una serie de células productoras de sebo llenas de una mayor cantidad de lípido creciente y cada vez más cercanas a la desembocadura del conducto pilosebáceo *(PSC)* que se va introduciendo en el folículo piloso. La secreción sebácea comprende la célula entera y, por lo tanto, las células necesitan ser reemplazadas constantemente en la glándula funcional. Las células en la periferia de la glándula son células basales *(BC)*. Las células que sufren mitosis en la capa basal sustituyen a las que se pierden con la secreción.

BC, células basales
CT, tejido conjuntivo
D, conducto excretor de la glándula sudorípara ecrina
eRS, unión entre glándula sebácea y vaina radicular externa
M, célula mioepitelial
PSC, conducto polisebáceo
RS, vaina radicular externa del folículo piloso
Seb, glándula sebácea
SG, adenómero de glándula sudorípara ecrina
puntas de flecha, citoplasma de células mioepitelial (corte transversal)
asteriscos, luces de glándulas y conductos
flechas grandes, citoplasma de célula mioepitelial (corte longitudinal)
números del 1 al 4 (foto de abajo a la derecha), v. texto
flechas pequeñas, canalículos intercelulares


D
*
*
*
M
M
SG
*
*
*
*
D
SG


RS
CT
eRS
Seb
Seb


CT
1
2
BC
3
4
CT
PSC

LÁMINA 46 Piel y receptores sensoriales

La **piel** está dotada de abundantes receptores sensoriales de varios tipos. Estos receptores son las terminaciones periféricas de los nervios sensitivos cuyos cuerpos celulares se hallan en los ganglios espinales. Los receptores de la piel se describen como terminaciones nerviosas libres y terminaciones nerviosas encapsuladas. Las terminaciones nerviosas libres son los más abundantes. Perciben las sensaciones de tacto fino, calor y frío y se encuentran en las capas basales de la epidermis en la forma de una red alrededor de la vaina radicular de los folículos pilosos. Las terminaciones nerviosas encapsuladas comprenden los corpúsculos de Pacini (presión), los corpúsculos de Meissner (tacto, en especial en los labios y la piel gruesa de los dedos de las manos y de los pies) y los corpúsculos de Ruffini (tensión mecánica sostenida en la dermis).

Las terminaciones motoras del sistema nervioso autónomo inervan los vasos sanguíneos, los músculos erectores del pelo y las glándulas sudoríparas apocrinas y ecrinas.



Piel, pulpejo del dedo, ser humano, H&E 20X.

Esta muestra corresponde a un corte de la piel gruesa del pulpejo de un dedo en el que se ve la **epidermis** *(Ep)* y la **dermis** *(De)* y, debajo de la piel, una porción de la **hipodermis** *(Hy)*. El espesor de la epidermis se debe, en gran parte, al espesor de la capa córnea. Este estrato se tiñe con menos intensidad que las porciones más profundas de la epidermis. Deben notarse, incluso con este aumento escaso, las fibras de colágeno gruesas en la capa reticular de la dermis. Las **glándulas sudoríparas** *(SG)* están presentes en la parte superior de la hipodermis y varios de sus conductos excretores *(D)* pasan a través de la epidermis. Lo interesante de esta muestra es que contiene los receptores sensoriales que pueden ser reconocidos en un corte de parafina teñido con H&E. Son los corpúsculos de Meissner y los corpúsculos de Pacini *(PC)*. En la proximidad de los corpúsculos de Pacini se ven varios fascículos nerviosos *(N)*. Los corpúsculos de Meissner están en la parte superior de la dermis, en las papilas dérmicas justo debajo de la epidermis. Estos corpúsculos son pequeños y difíciles de identificar con poco aumento; sin embargo, su ubicación es característica. Saber dónde están ubicados es un paso importante en la búsqueda de los corpúsculos de Meissner en un corte de tejido; se muestran con gran aumento en la figura siguiente.

Los corpúsculos de Pacini se ven en la parte profunda de la hipodermis. Estos corpúsculos son estructuras grandes, levemente ovaladas, que incluso con poco aumento exhiben un patrón estratificado o multilaminar.



Corpúsculo de Pacini, piel, ser humano, H&E 320X.

Con el aumento mayor de esta fotomicrografía se ven las capas concéntricas o láminas del **corpúsculo de Pacini**, que están formadas por células planas. Estas son células de tipo fibroblástico, y si bien no es obvio en el corte, estas células son continuas con el perineuro de la fibra nerviosa. El espacio entre las láminas celulares contiene principalmente líquido. La terminación nerviosa del corpúsculo de Pacini transcurre en forma longitudinal hasta el centro del mismo. En esta muestra, el corpúsculo se seccionó en sentido transversal; una *punta de flecha* indica la fibra nerviosa en el centro del receptor.



Corpúsculo de Meissner, piel, ser humano, H&E 190X.

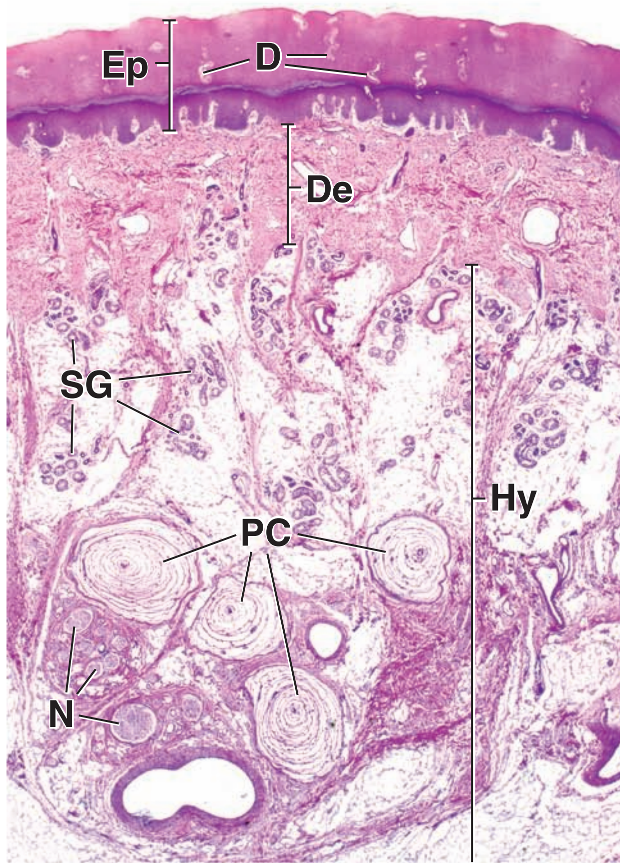
Esta fotomicrografía de gran aumento muestra partes del *campo superior izquierdo de la figura anterior*, en la que dos **corpúsculos de Meissner** *(MC)* entran en directo con la superficie profunda de la epidermis en las papilas dérmicas adyacentes. El corte muestra el eje longitudonal de los corpúsculos. Los corpúsculos de Meissner constan de un axón (a veces dos) que describe un trayecto en espiral, desde un polo del corpúsculo hasta el otro. La fibra nerviosa termina en el polo superficial del corpúsculo. En consecuencia, como se ve aquí, las fibras nerviosas y las células de sostén se orientan casi en ángulo recto al eje longitudinal del corpúsculo. Los corpúsculos de Meissner son particularmente abundantes cerca de los pulpejos de los dedos de las manos y de los pies.

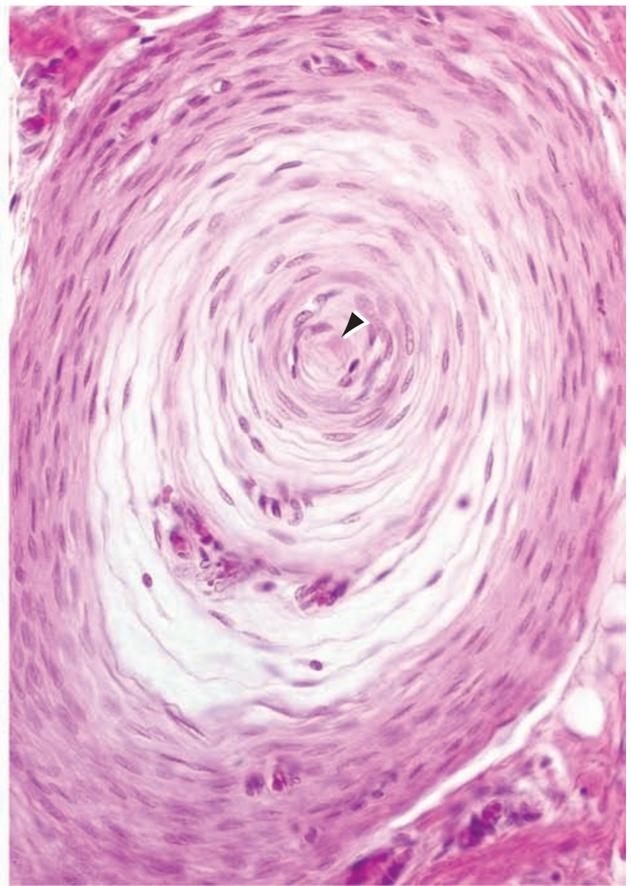


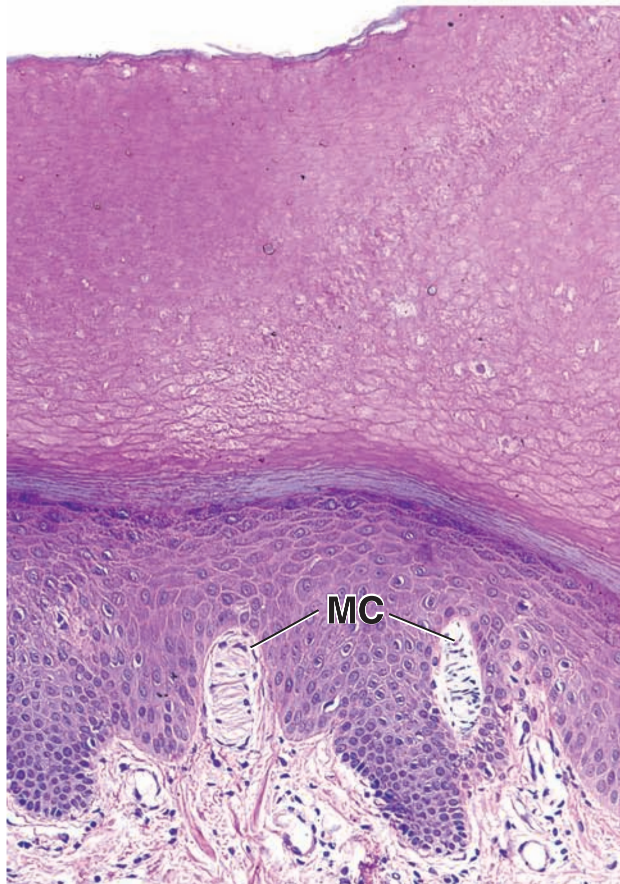
Corpúsculo de Meissner, piel, ser humano, H&E 550X.

Con el aumento todavía mayor de esta figura, puede comprobarse muy bien la contigüidad directa de **corpúsculo de Meissner** con la superficie profunda de la epidermis, en toda la papila dérmica. Aquí se ve el trayecto en espiral compacta de la neurona (no visible) y sus células de sostén, así como la **cápsula fibrosa** *(FC)* que rodea el receptor.

D, vías de excreción de las glándulas sudoríparas,
De, dermis
Ep, epidermis
FC, cápsula fibrosa
Hy, hipodermis
MC, corpúsculos de Meissner
N, nervios
PC, corpúsculos de Pacini
SG, glándulas sudoríparas
puntas de flecha, fibra nerviosa en el centro del corpúsculo de Pacini


Ep
D
De
SG
Hy
PC
N




MC

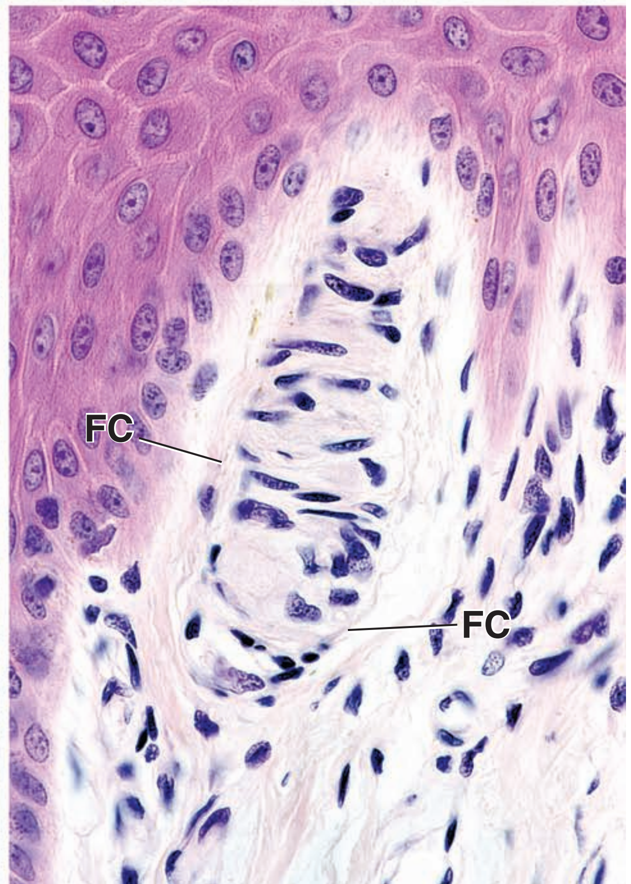
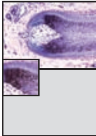

FC
FC

LÁMINA 47 Folículo piloso y uña

Los **pelos** se componen de células queratinizadas que se desarrollan a partir de los folículos pilosos. Los pelos están presentes sobre casi toda la superficie corporal y sólo se observa su falta en los bordes y las palmas de las manos, en los bordes y las plantas de los pies, en los labios y en la piel que rodea los orificios urogenitales. La coloración del pelo está dada por el contenido y tipo de melanina que posee. El folículo varía en apariencia, según esté en fase de crecimiento o de reposo; el folículo en crecimiento es el más complejo.

Los **anexos cutáneos** (faneras), en especial los folículos pilosos y las glándulas sudoríparas, son de particular importancia en la curación de las heridas cutáneas. Sirven como fuente de células epiteliales nuevas cuando hay una destrucción epidérmica extensa, como en abrasiones profundas y quemaduras de segundo grado.



Folículo piloso, piel, ser humano, H&E 300X; recuadro 440X.

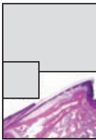
El extremo en crecimiento de un **folículo piloso** consta de un bulbo expandido de células epiteliales que se invagina por una papila *(HP)* del tejido conjuntivo. Las células epiteliales que rodean la papila en la punta del folículo todavía no están especializadas; constituyen la matriz, que es la región del folículo piloso donde se produce la división celular. A medida que abandonan la matriz, las células forman capas que se convertirán en el tallo del pelo y las vainas radiculares internas y externas del folículo piloso.

Las células que darán origen a**l tallo del pelo** se ven justo a la derecha del bulbo expandido. Estas constituyen la corteza *(C),* la médula *(M)* y la cutícula (asteriscos) del pelo. Las células de la corteza se queratinizan. Esta capa formará la mayor parte del tallo del pelo como un cilindro grueso. La médula forma el eje ubicado en el centro tallo piloso; este eje no siempre se extiende a través de toda la longitud del pelo y en algunos pelos falta. La cutícula se compone de células superpuestas que finalmente pierden su núcleo y se llenan de queratina. La cutícula cubre el cabello como si fuera una capa de tejas superpuestas.

La **vaina radicular** *(RS)* tiene dos partes: la vaina radicular externa, que es continua con la epidermis de la piel, y la vaina radicular interna, que se extiende sólo hasta la altura en que las glándulas sebáceas desembocan en el folículo piloso. La vaina radicular interna se divide en tres capas: la capa de Henle, la capa de Huxley y la cutícula de la vaina radicular interna. Estas capas se ven en el folículo piloso creciente y se muestran con más aumento en el *detalle* con los *números del 1 al 5*: *1*, células de la vaina radicular externa; *2*, capa de Henle; *3*, capa de Huxley; *4*, cutícula de la vaina radicular interna y *5*, futura cutícula del pelo.

Muchas de las células del folículo piloso creciente contienen pigmento que contribuye al color del pelo. La mayor parte de este pigmento se halla dentro de la célula *(detalle)*; sin embargo, en el pelo muy oscuro, también hay algo de pigmento extracelular.

El tejido conjuntivo que rodea el folículo del pelo forma una capa distinta que se conoce como vaina, o vaina dérmica *(DS)*, del folículo piloso.

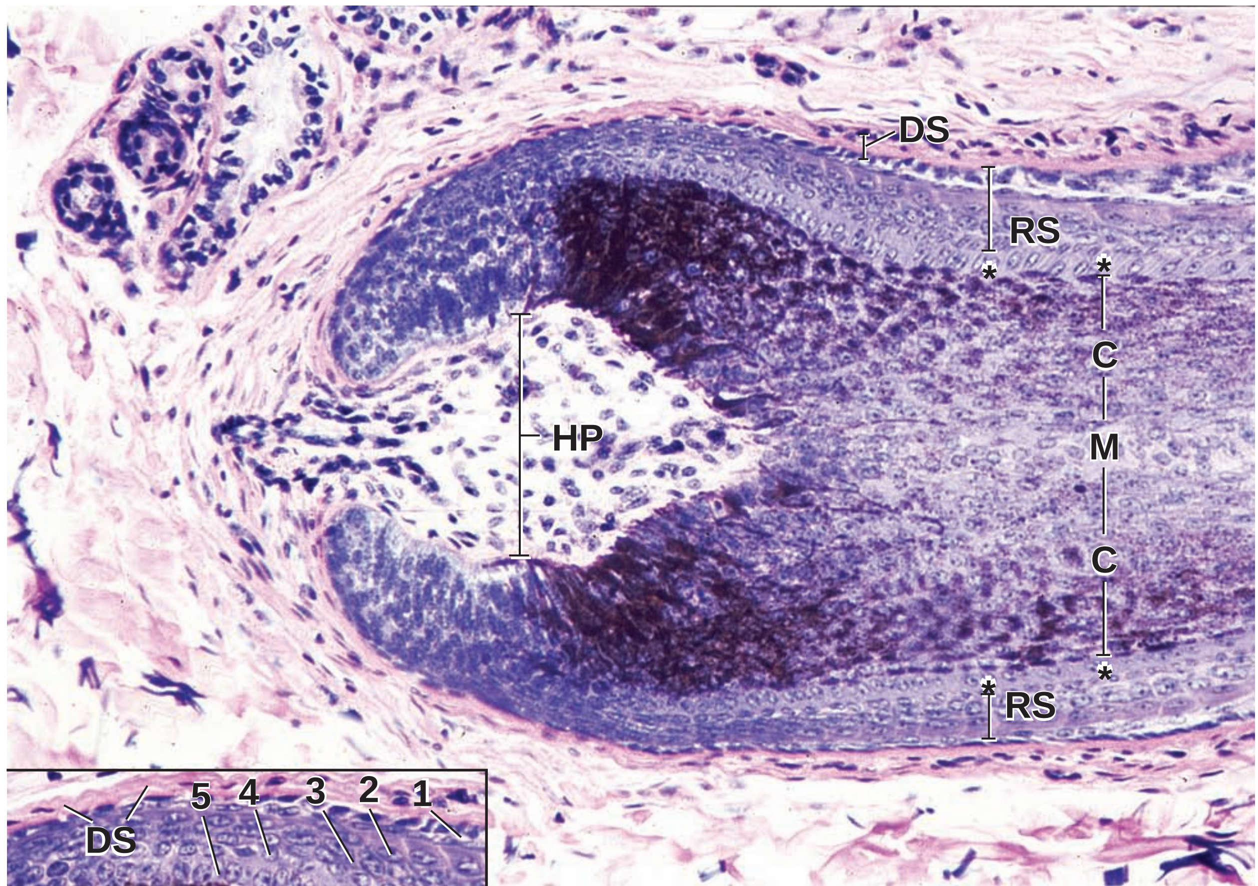


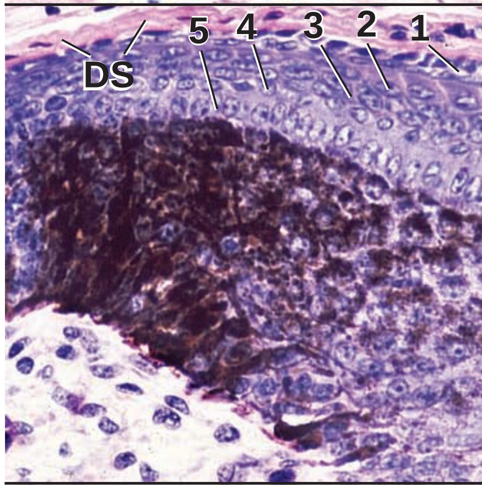
Uña, piel, ser humano, H&E 12X.

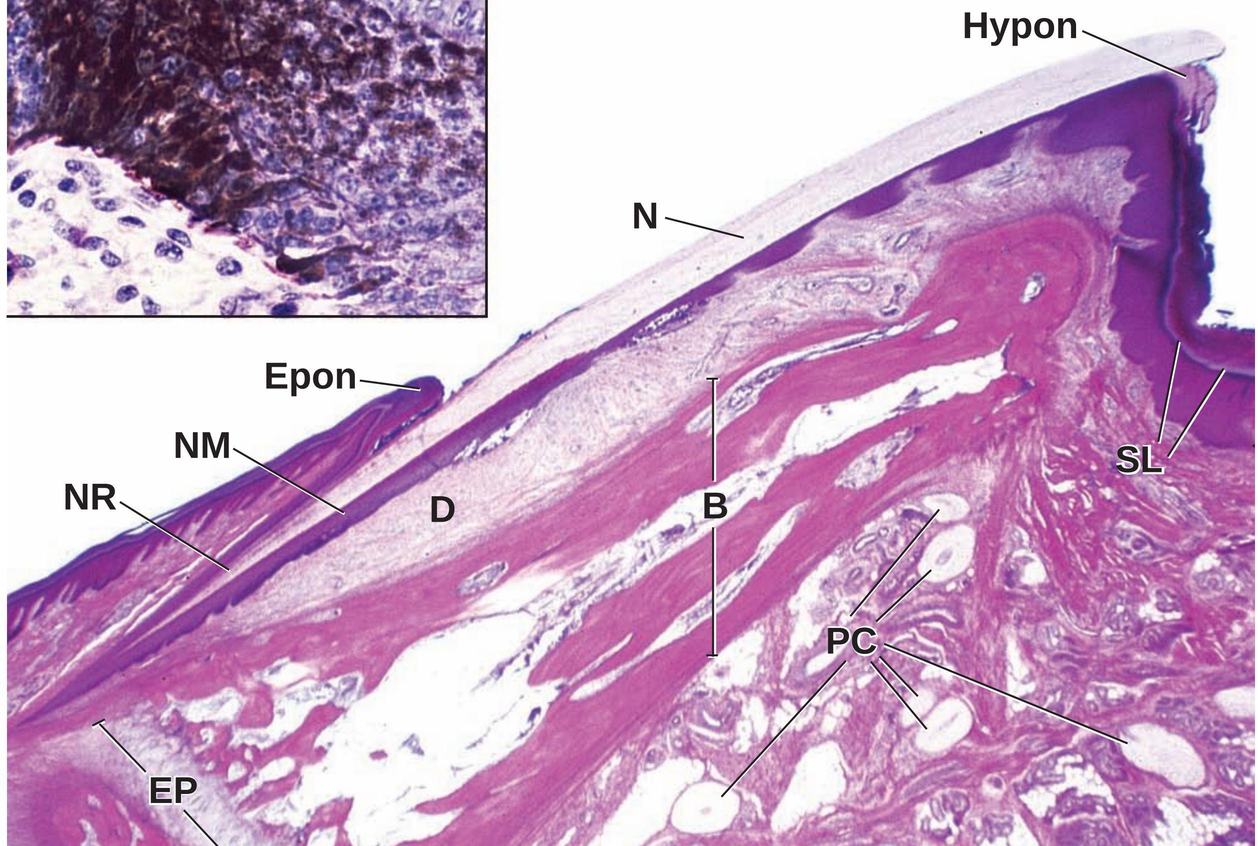
Las **uñas** son placas queratinizadas situadas en la cara dorsal de las falanges distales. Aquí se muestra un corte a través de una placa ungular. La **uña** propiamente dicha *(N)* es difícil de teñir. Bajo su borde libre hay una capa límitante, el **hiponiquio** *(Hypon),* que se continúa con el estrato córneo de la epidermis adyacente. Sobre el borde proximal de la uña se superpone la piel; aquí, la región de unión se llama **eponiquio** *(Epon)* y también es continuo con el estrato córneo de la epidermis adyacente. Bajo la uña hay una capa de epitelio, cuya porción más proximal se conoce como **matriz ungular** (*NM).* Las células de la matriz ungular permiten el crecimiento de la uña. En conjunto, el epitelio debajo de la uña y la dermis subyacente *(D)* constituyen el lecho de la uña. La porción proximal de la uña, cubierta por el pliegue de la piel, es la raíz ungular *(NR).*

En esta fotomicrografía también se ilustra la relación de la uña con otras estructuras en el extremo distal del dedo. El hueso *(B)* en la muestra, corresponde a una falange distal. Debe tenerse en cuenta que en este hueso, hay un disco epifisario *(EP)* de crecimiento en el extremo proximal del hueso, pero no en el extremo distal. El tejido conjuntivo de la cara palmar del dedo contiene abundantes corpúsculos de Pacini *(PC)*. También se ve muy bien el estrato lúcido (SL) en la epidermis de la piel gruesa del pulpejo del dedo.

B, hueso
C, corteza
D, dermis
DS, vaina dérmica del folículo piloso
EP, disco epifisario
Epon, eponiquio
HP, papila dérmica del folículo piloso
Hypon, hiponiquio
M, médula
N, uña o placa ungular
NM, matriz ungular
NR, raíz de la uña
PC, corpúsculos de Pacini
RS, vaina radicular
SL, estrato lúcido
asterisco, cutícula del pelo
números, 1, vaina radicular externa; 2, capa de Henle; 3, capa de Huxley; 4, cutícula de la vaina radicular interna; 5, futura cutícula del pelo.


DS
RS
*
*
C
M
C
HP
*
*
RS


DS
5
4
3
2
1


Hypon
N
Epon
NM
NR
D
B
SL
PC
EP

This page intentionally left blank.





16

Sistema digestivo I: cavidad bucal y estructuras asociadas



GENERALIDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO

El **sistema digestivo** está formado por el **tubo digestivo** y sus **órganos asociados** principales, entre ellos, la lengua, los dientes, las glándulas salivales, el páncreas, el hígado y la vesícula biliar. Las principales funciones del sistema digestivo comprenden el transporte de agua y alimentos ingeridos a través del tubo digestivo; la secreción de líquidos, electrolitos y enzimas digestivas; la digestión y la absorción de los productos digeridos y la excreción de los detritos no digeribles.

La luz del tubo digestivo corresponde física y funcional-mente al exterior del cuerpo.

Al pasar por el tubo digestivo, los alimentos se degradan física y químicamente para que los productos de esa degradación puedan ser absorbidos por el cuerpo. Los diferentes segmentos del **tubo digestivo** están especializados morfológicamente para cumplir aspectos específicos de la digestión y la absorción.

Cada día se ingieren alrededor de 2 litros de agua y alimentos (fig.16-1). Después de la maceración, la humidificación y la formación preliminar de un **bolo alimenticio** por acción de las estructuras de la cavidad oral y por la secreción de las glándulas salivales, la comida pasa con rapidez a través de la faringe hasta el esófago. El paso rápido de los alimentos a través de la faringe la mantiene libre para que pueda pasar el aire. El movimiento de los alimentos a través del **tubo digestivo** es más lento y recibe la colaboración de los jugos digestivos secretados que alcanzan los 7 litros por día o menos. Durante el tránsito de alimentos a través del estómago y el intestino delgado, se producen las principales modificaciones asociadas con la digestión, la solubilización y la absorción. La mayoría de estos líquidos y sustancias nutritivas se absorbe sobre todo a través de la pared del intestino delgado, pero una pequeña parte se absorbe en el intestino grueso (v. fig.16-1). El **alimento no digerido** y otras sustancias dentro del tubo digestivo, como mucosidad, bacterias, células descamadas y pigmentos biliares se excretan en forma de sólidos (**heces**).

La mucosa digestiva es la superficie a través de la cual la mayor parte de las sustancias entra en el organismo.

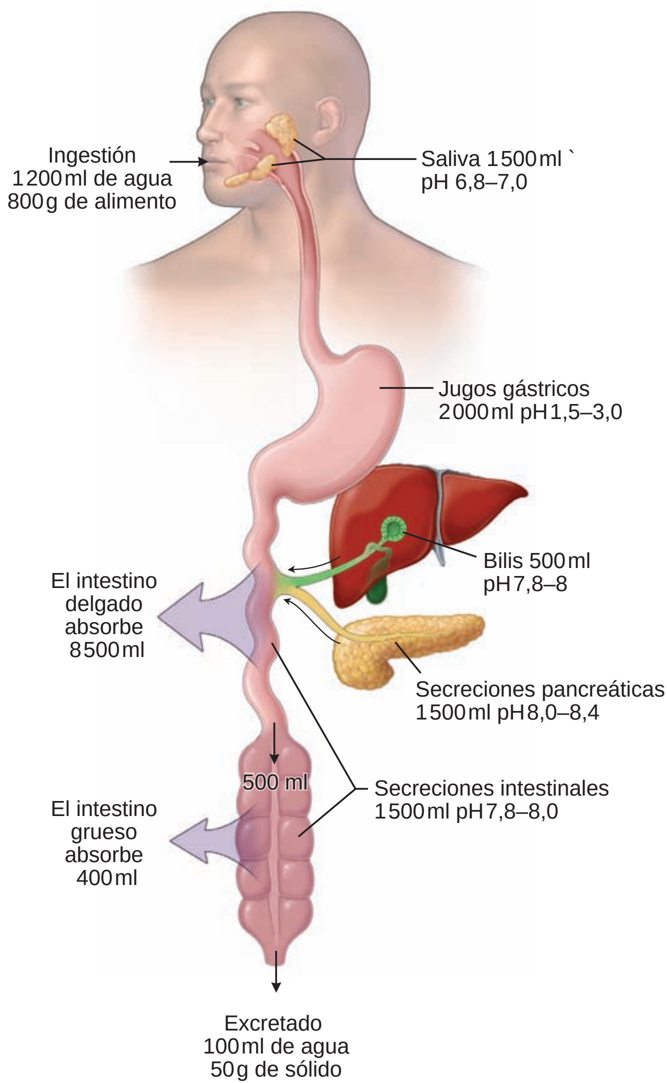


FIGURA 16-1 ▲ El tubo digestivo y su función en la secreción y absorción de líquidos. Este diagrama esquemático muestra las regiones del tubo digestivo con las glándulas exocrinas asociadas que contribuyen a la secreción de jugos digestivos. Casi toda la absorción de líquidos, electrolitos y sustancias nutritivas se produce en el intestino delgado.

La **mucosa digestiva** cumple muchas funciones en su papel de interfaz entre el organismo y medioambiente. Estas funciones son las siguientes:

- **Secreción.** El revestimiento del tubo digestivo secreta enzimas digestivas, ácido clorhídrico, mucina y anticuerpos, en sitios específicos.
- **Absorción.** El epitelio de la mucosa absorbe sustratos metabólicos (p. ej., los productos de degradación de la digestión), así como vitaminas, agua, electrolitos, materiales reciclables tales como componentes biliares y colesterol y otras sustancias esenciales para las funciones del organismo.
- **Barrera.** La mucosa sirve como una barrera para impedir la entrada de sustancias nocivas, antígenos y microorganismos patógenos.
- **Protección inmunitaria.** El tejido linfático dentro de la mucosa actúa como la primera línea de defensa inmunitaria del cuerpo.

Las funciones mencionadas en esta lista se comentan al principio del capítulo siguiente. En esta obra, el tema del sistema digestivo está distribuido en tres capítulos que se ocupan, respectivamente, de la cavidad oral y faringe (este capítulo); el esófago y el tubo digestivo (cap. 17) y el hígado, la vesícula biliar y el páncreas (cap. 18).

 CAVIDAD BUCAL

La cavidad bucal comprende una serie de estructuras que incluyen la lengua, los dientes y sus medios de sostén (periodonto), las glándulas salivales mayores y menores y las amígdalas.

La **cavidad bucal** se divide en un **vestíbulo** y la **cavidad bucal propiamente dicha**. El vestíbulo es el espacio que hay entre los labios, las mejillas y los dientes. La cavidad bucal propiamente dicha se ubica detrás de los dientes y sus otros límites son: hacia arriba, el paladar duro y el paladar blando; hacia abajo, la lengua y el piso de la boca y hacia atrás, la entrada a la orofaringe (el istmo de las fauces).

Cada una de las tres **glándulas salivales mayores** es una estructura par; estas glándulas son las siguientes:

- **Glándula parótida**, que es la más grande de las tres y está ubicada en la región infratemporal (parotidomaseterina) de la cabeza. Su conducto excretor, el **conducto parotídeo (de Stensen)**, desemboca en la **papila parótida**, una pequeña eminencia de la mucosa yugal ubicada frente al segundo molar superior.
- **Glándula submandibular**, que está ubicada en el triángulo submandibular del cuello. Su conducto excretor, el **conducto submandibular (de Wharton)**, desemboca en una pequeña prominencia carnosa (la **carúncula sublingual**) a cada lado del frenillo lingual en el piso de la cavidad bucal.
- **Glándula sublingual**, que está ubicada bajo la lengua en los pliegues sublinguales del piso de la cavidad bucal. Tiene varios conductos excretores pequeños; algunos se unen al conducto submandibular y otros desembocan de forma independiente en la cavidad bucal.

Las glándulas parótida y submandibular tienen conductos relativamente largos que se extienden desde la porción secretora de la glándula hasta la cavidad bucal. Los conductos de la sublingual son relativamente cortos.

Las **glándulas salivales menores** se encuentran en la submucosa de la cavidad bucal. Desembocan directamente en la cavidad a través de conductos cortos y se denominan así por su ubicación (es decir, glándula bucal, labial, lingual y palatina).

Las amígdalas son acumulaciones de nódulos linfáticos que se congregan alrededor del istmo de las fauces, en la orofaringe y en la nasofaringe.

El tejido linfático está organizado en un **anillo amigdalino (de Waldeyer)** de protección inmunitaria, ubicado en la región anatómica inicial compartida por los sistemas digestivo y

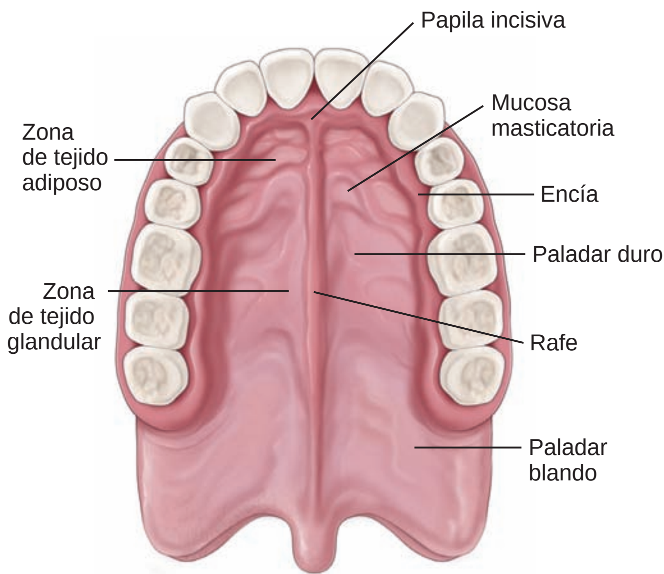


FIGURA 16-2 ▲ **Techo de la cavidad bucal.** El paladar duro, que se compone de hueso, está dividido en una mitad derecha y una mitad izquierda por un rafe medio. La submucosa del paladar duro contiene tejido adiposo en la parte anterior, en la zona adiposa; y glándulas mucosas en la parte posterior, en la zona glandular. El rafe y la encía carecen de submucosa y allí la mucosa está adherida directamente al hueso. El paladar blando tiene músculo en lugar de hueso y sus glándulas submucosas son una continuación de las que se hallan en el paladar duro.

respiratorio. Este tejido linfático rodea los orificios posteriores de las cavidades bucal y nasal y contiene acumulaciones de nódulos linfáticos que comprenden las estructuras siguientes::

- **Amígdalas palatinas**, o simplemente **amígdalas**, que se encuentran a cada lado de la entrada de la orofaringe, entre los arcos palatogloso y palatofaríngeo.
- **Amígdalas tubáricas**, que se ubican en las paredes laterales de la nasofaringe, posteriores a la desembocadura de la trompa de auditiva.
- **Amígdalas faríngeas o adenoides**, que se localizan en el techo de la nasofaringe.
- **Amígdalas linguales**, que están en la superficie dorsal de la base de la lengua.

La cavidad bucal está tapizada por una mucosa masticatoria, una mucosa de revestimiento y una mucosa especializada.

La **mucosa masticatoria** se encuentra en las encías y el paladar duro (fig. 16-2). Posee un **epitelio estratificado plano cornificado** y en algunas regiones **paracornificado** (fig. 16-3). El epitelio paracornificado es similar al epitelio cornificado, salvo que las células superficiales no pierden sus núcleos y su citoplasma no se tiñe intensamente con eosina (lámina 48, pág. 604). Los núcleos de las células paraqueratinizadas son picnóticos (muy condensados) y se mantienen hasta que la célula se exfolia (v. fig. 16-3). El epitelio cornificado de la mucosa masticatoria se asemeja al de la piel, pero carece de estrato lúcido. La **lámina propia** subyacente consiste en una capa papilar gruesa de tejido conjuntivo laxo, que contiene vasos sanguíneos y nervios; algunos de los nervios envían terminaciones axónicas desnudas hacia el interior del epitelio para que actúen como receptores sensoriales, mientras que otros terminan en los corpúsculos de Meissner. En la parte profunda de la lámina propia hay una capa reticular de tejido conjuntivo más denso.

Al igual que en la piel, la profundidad y la cantidad de papilas de tejido conjuntivo contribuyen a la inmovilidad relativa de la mucosa masticatoria, lo cual la protege de las fuerzas de fricción y cizallamiento. En la línea media del paladar duro (**rafe palatino**) la mucosa se adhiere firmemente al hueso subyacente. La **capa reticular** de la lámina propia se funde con el periostio y, por lo tanto, no hay submucosa. Lo mismo ocurre en la encía. En los sitios donde hay una submucosa bajo la lámina propia del paladar duro (v. fig. 16-2), ésta contiene tejido adiposo en la parte anterior (zona adiposa) y glándulas mucosas en la parte posterior (zona glandular) que se continúan con las del paladar blando. En las regiones de la submucosa, hay bandas gruesas de fibras de colágeno que se extienden desde la mucosa hasta el hueso.

La **mucosa de revestimiento** se encuentra en los labios, las mejillas, la superficie mucosa alveolar, el piso de la boca, la superficie ventral de la lengua y el paladar blando. En estos sitios, tapiza músculo estriado (labios, mejillas y lengua), hueso (mucosa alveolar) y glándulas (paladar blando, mejillas, superficie ventral de la lengua). La mucosa de revestimiento tiene papilas menos abundantes y más cortas, de modo que puede adaptarse al movimiento de los músculos subyacentes.

En general, el epitelio de la mucosa de revestimiento no está cornificado, si bien en algunos lugares, puede estar paracornificado. El epitelio del borde bermellón del labio (la porción rojiza entre la mucosa húmeda interna y la piel facial)

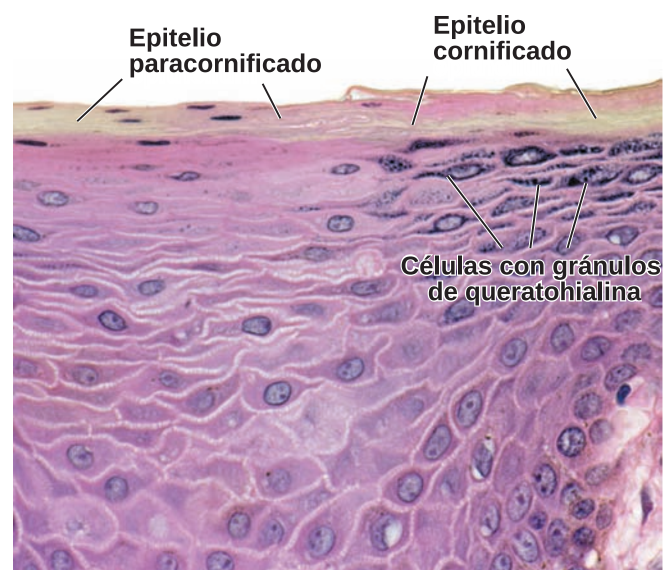


FIGURA 16-3 ▲ **Epitelio estratificado plano del paladar duro.** Esta fotomicrografía muestra una transición desde un epitelio estratificado plano cornificado (a la derecha) hacia un epitelio estratificado plano paracornificado (a la izquierda) en la mucosa bucal. Las células superficiales aplanadas del epitelio cornificado están desprovistas de núcleos. En este tipo de epitelio se ve bien la capa de células que contienen gránulos de queratohialina. Las células superficiales aplanadas del epitelio paracornificado muestran las mismas características que las células queratinizadas, excepto que conservan sus núcleos. Además, cabe destacar la escasez de gránulos de queratohialina en el estrato celular que está debajo de la capa de células paraqueratinizadas. 380 X.

está cornificado. El epitelio de revestimiento sin estrato córneo es más grueso que el epitelio cornificado. Se compone sólo de tres capas:

- **Estrato basal**, que es una sola capa de células que se apoyan sobre la lámina basal.
- **Estrato espinoso**, que tiene varias células de espesor.
- **Estrato superficial**, que es la capa de células más superficial y que también se conoce como *capa superficial de la mucosa*.

Las células del epitelio de la mucosa son similares a los de la epidermis de la piel y comprenden queratinocitos, células de Langerhans, melanocitos y células de Merkel.

La lámina propia contiene vasos sanguíneos y nervios que envían terminaciones axónicas desnudas hacia los estratos más profundos del epitelio y hacia receptores sensoriales encapsulados en algunas papilas. El fuerte contraste entre las papilas abundantes muy profundas de la mucosa alveolar y las papilas de poca profundidad en el resto de la mucosa de revestimiento, permite una fácil identificación de las dos regiones diferentes en un corte histológico.

Bajo la mucosa de revestimiento hay una **submucosa** bien definida, salvo en la superficie ventral de la lengua. Esta capa contiene bandas amplias de fibras de colágeno y elásticas que unen la mucosa al músculo subyacente; también contiene las múltiples glándulas salivales menores de los labios, la lengua y las mejillas. A veces, se encuentran **glándulas sebáceas** no asociadas con un folículo piloso en la submucosa justo al lado de los ángulos labiales y en las mejillas, frente a los molares. Se ven a simple vista y se llaman **gránulos de Fordyce**. La submucosa contiene los vasos sanguíneos y linfáticos, y los nervios de calibre mayor que forman las redes neurovasculares subepiteliales de la lámina propia en toda la cavidad bucal.

La **mucosa especializada** está asociada con la sensación del gusto y se halla restringida en la superficie dorsal de la lengua. Contiene papilas y los corpúsculos gustativos responsables de generar la sensación gustativa por estímulos químicos.

La **mucosa bucal** forma una barrera protectora importante entre el medio externo de la cavidad bucal y el medio interno de los tejidos circundantes. Es resistente a los gérmenes patógenos que entran en la cavidad bucal y a los microorganismos autóctonos que residen allí en forma de flora microbiana. Las células epiteliales, los neutrófilos migratorios y la saliva contribuyen a mantener la salud de la cavidad bucal y la protección de la mucosa bucal contra infecciones por bacterias, hongos y virus. Los mecanismos protectores incluyen varios **péptidos antimicrobianos salivales**, las β-defensinas expresadas en el epitelio, las α-defensinas expresadas en los neutrófilos y la inmunoglobulina A secretora (sIgA). Sin embargo, en las personas que padecen inmunodeficiencia o que están sometidas a tratamiento con antibióticos, en quienes el equilibrio entre los microorganismos patógenos y los mecanismos de protección se encuentra alterado, las infecciones bucales son bastante frecuentes.

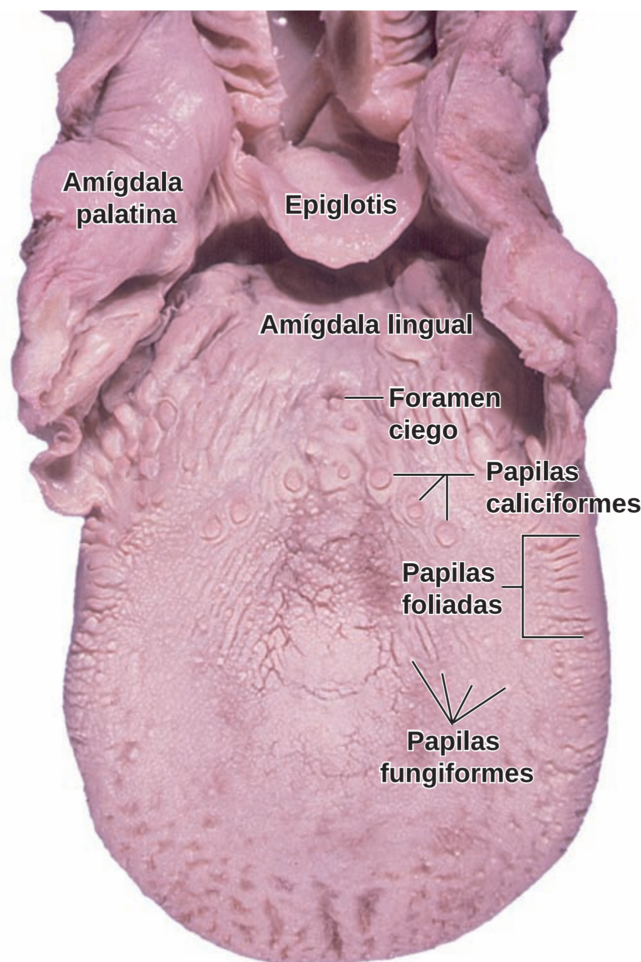


FIGURA 16-4 ▲ Lengua humana. Las papilas caliciformes se disponen en una configuración en V, que separa las dos terceras partes anteriores de la tercera parte posterior de la lengua. Las papilas fungiformes y filiformes están en la parte anterior de la superficie dorsal de la lengua. El contorno irregular de la superficie de la tercera parte posterior de la lengua, se debe a las amígdalas linguales. Las amígdalas palatinas están en el límite entre la cavidad bucal y la faringe.

 LENGUA

La **lengua** es un órgano muscular que se proyecta dentro de la cavidad oral desde su superficie inferior. Los **músculos linguales** (es decir, los músculos de la lengua) son tanto extrínsecos (con un punto de inserción fuera de la lengua) como intrínsecos (confinados por completo dentro del órgano, sin inserción externa). El músculo estriado de la lengua está organizado en fascículos que, por lo general, se disponen en tres planos más o menos perpendiculares entre sí. Esta distribución de las fibras musculares permite una enorme flexibilidad y precisión en los movimientos de la lengua, que son esenciales para el habla humana, así como para su función en la digestión y la deglución. Esta forma de organización muscular es exclusiva de la lengua, lo cual permite la fácil identificación de este tejido como músculo lingual. Entre los grupos de fibras musculares hay cantidades variables de tejido adiposo.

La **superficie dorsal de la lengua** se divide anatómicamente por una depresión en forma de V, el **surco terminal**, en dos terceras partes anteriores y una tercera parte posterior (fig. 16-4). El vértice de la V apunta hacia atrás y es el sitio donde está el **foramen ciego**, un resto embrionario del conducto tirogloso que, en los comienzos del desarrollo intrauterino, proliferó en profundidad desde el piso de la faringe para formar la glándula tiroides.

La superficie dorsal de la lengua está cubierta de papilas.

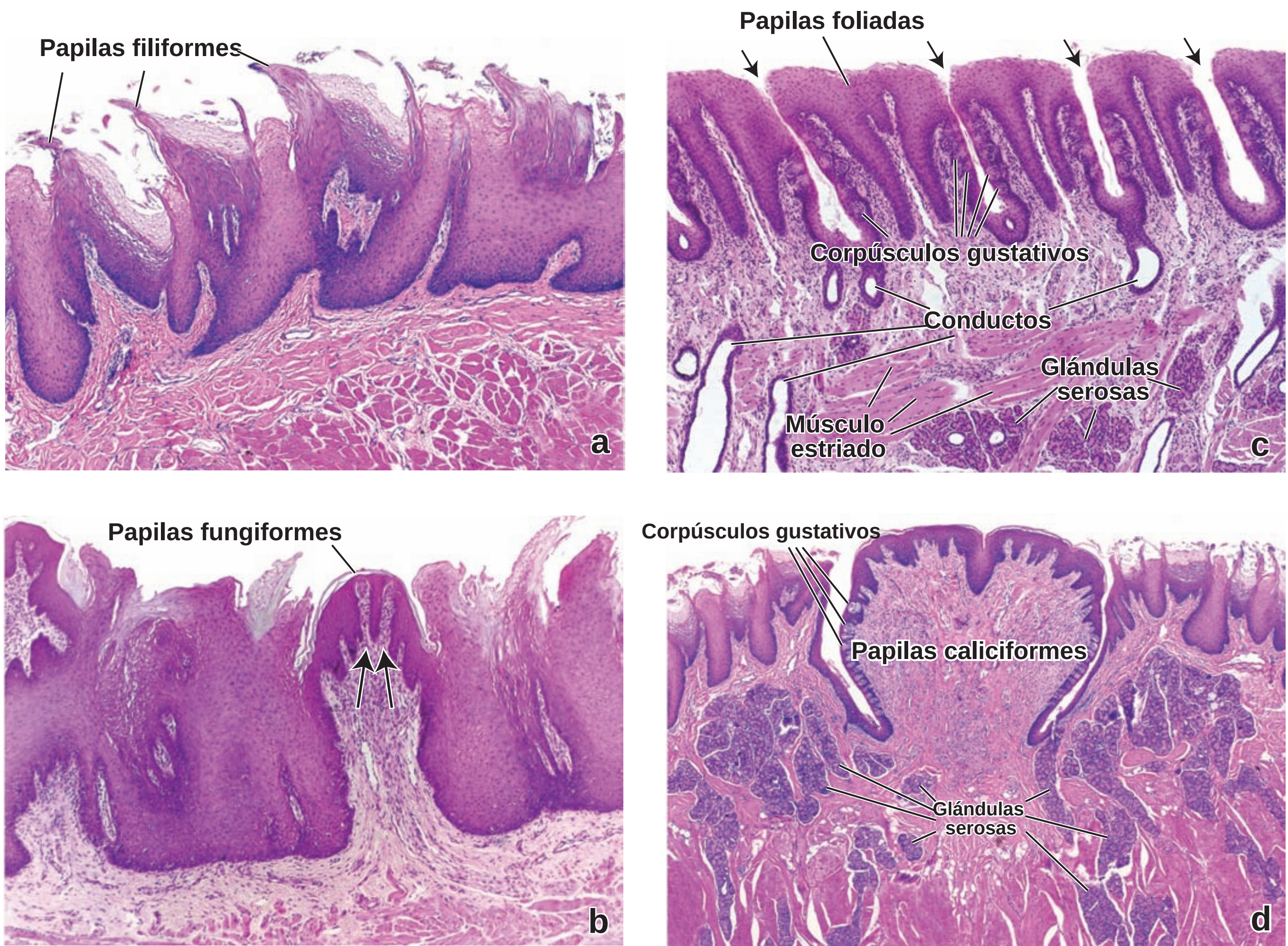


FIGURA 16-5 ▲ **Papilas linguales. a.** Desde el punto de vista estructural, las papilas filiformes son proyecciones cónicas del epitelio que están curvadas hacia atrás. Estas papilas no poseen corpúsculos gustativos y se componen de epitelio estratificado plano cornificado. 45 X. **b.** Las papilas fungiformes son estructuras sobreelevadas y un poco redondeadas que se distribuyen entre las papilas filiformes. Un tejido conjuntivo muy vascularizado forma el centro de la papila fungiforme y se proyecta contra la base del epitelio superficial. Debido a la penetración profunda del tejido conjuntivo en el epitelio *(flechas)* y de la gran delgadez de la superficie queratinizada, las papilas fungiformes aparecen como pequeños puntos rojos cuando la superficie dorsal de la lengua se examina a simple vista. 45 X. **c.** En un corte las papilas foliadas pueden distinguirse de las papilas fungiformes porque aparecen distribuidas en hileras y separadas por hendiduras profundas *(flechas)*. Las papilas foliadas están revestidas por un epitelio plano estratificado sin estrato córneo, que contiene abundantes corpúsculos gustativos en sus superficies laterales. El epitelio superficial libre de cada papila es grueso y tiene varias papilas de tejido conjuntivo secundarias, que sobresalen en su superficie inferior. El tejido conjuntivo que hay dentro y debajo de las papilas foliadas, contiene glándulas serosas (glándulas de von Ebner) cuyos conductos excretores desembocan en las hendiduras interpapilares. 45 X. **d.** Las papilas caliciformes están revestidas por un epitelio estratificado plano que puede estar un poco cornificado. Cada papila está rodeada por un surco o hendidura. En las paredes papilares laterales hay muchos corpúsculos gustativos. La superficie dorsal de la papila es lisa. El surco profundo que rodea las papilas caliciformes y la presencia de corpúsculos gustativos en las paredes laterales y no en la superficie libre, son características que las distinguen de las papilas fungiformes. El tejido conjuntivo cercano a las papilas caliciformes, también contiene muchas glándulas de tipo seroso que desembocan a través de conductos en el fondo de los surcos. 25 X.

Numerosas irregularidades mucosas y sobreelevaciones llamadas **papilas linguales** cubren la superficie dorsal de la lengua por delante del surco terminal. Las papilas linguales y sus corpúsculo gustativos asociados, constituyen la **mucosa especializada** de la cavidad oral. Se describen cuatro tipos de papilas: filiformes, fungiformes, caliciformes y foliadas.

- **Papilas filiformes** son las más pequeñas y más abundantes en los seres humanos. Son proyecciones cónicas, alargadas de tejido conjuntivo que están tapizadas por un epitelio estratificado plano muy cornificado (fig. 16-5A y lámina 49, pág. 606). Este epitelio no contiene papilas gustativas. La función de las papilas es sólo mecánica. Las papilas filiformes se distribuyen sobre toda la superficie dorsal anterior de la lengua, con sus extremos apuntando hacia atrás. Parecen formar filas que divergen hacia la izquierda y derecha de la línea media y que son paralelas a los brazos del surco terminal.
- **Papilas fungiformes**, como su nombre lo indica, son proyecciones en forma de hongo situadas en la superficie dorsal de la lengua (fig. 16-5b). Se proyectan más arriba que las papilas filiformes, entre las que se encuentran dispersas, y se ven a simple vista como pequeños puntos rojos (v. fig. 16-4 y lámina 50, pág. 608). Tienen la tendencia a ser más abundantes cerca de la punta de la lengua. En el epitelio estratificado plano de la superficie dorsal de estas papilas, se hallan los **corpúsculos gustativos**.

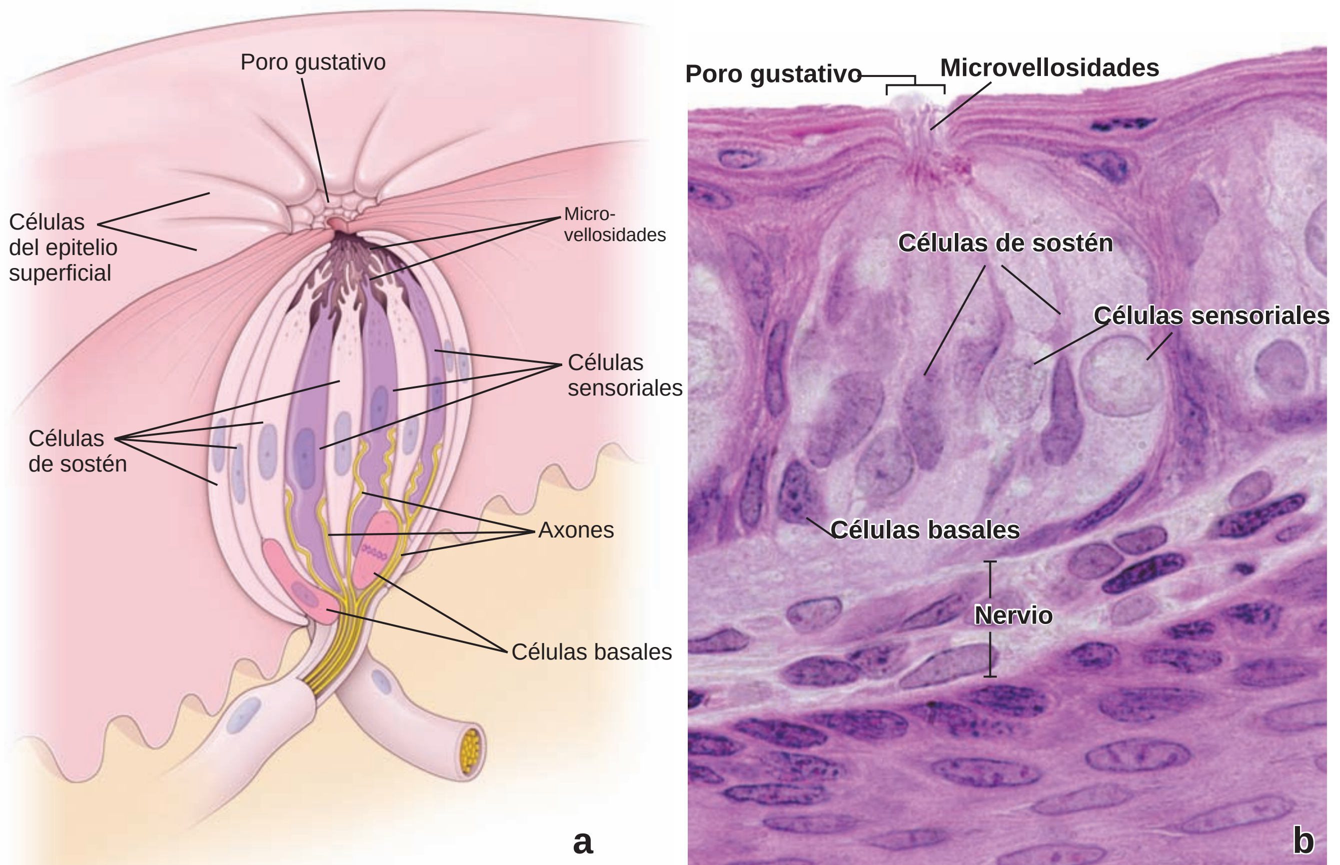


FIGURA 16-6 ▲ Diagrama y fotomicrografía de un corpúsculo gustativo. a. Este diagrama de un corpúsculo gustativo ilustra las células neuroepiteliales (sensoriales), las células de sostén y las células basales. Una de las células basales está en proceso de mitosis. Hay fibras nerviosas que establecen sinapsis con las células neuroepiteliales. (Basado en Warwick R, Williams PL, *Gray's Anatomy. 35th ed. Edimburg: Churchill Livingstone, 1973*). **b.** Esta fotomicrografía muestra con gran aumento la organización de las células dentro del corpúsculo gustativo. Las células sensoriales y de sostén se extienden a través de todo el espesor del corpúsculo. La superficie apical de estas células posee microvellosidades. Las células basales se encuentran en el fondo del receptor del gusto. Debe notarse que en el vértice del corpúsculo hay un orificio pequeño denominado poro gustativo. 1 100 X.

- Las **papilas caliciformes** son estructuras grandes, en forma de cúpula que se encuentran en la mucosa justo por delante del surco terminal (v. fig. 16-4). La lengua humana tiene de 8 a 12 de estas papilas. Cada papila está rodeada por un surco profundo tapizado por epitelio estratificado plano que contiene numerosos corpúsculos gustativos (fig. 16-5d). Los conductos de las **glándulas salivales linguales (de von Ebner)** vacían su secreción serosa en la base del surco. Se supone que esta secreción expulsa el material acumulado en el surco para que los corpúsculos gustativos puedan responder con rapidez a los estímulos nuevos.
- Las **papilas foliadas** consisten en crestas bajas paralelas separadas por hendiduras profundas de la mucosa (v. fig. 16-5c y lámina 50, pág. 608), que están alineadas en ángulos rectos con respecto al eje longitudinal de la lengua. Se producen en los bordes laterales de la lengua. En las personas ancianas, las papilas foliadas pueden no ser reconocibles; en las personas más jóvenes, se descubren con facilidad en la superficie lateral de la lengua y contienen muchos corpúsculos gustativos en el epitelio de las paredes enfrentadas de papilas contiguas (fig. 16-4). En las hendiduras desembocan glándulas serosas pequeñas. En algunos animales, como el conejo, las papilas foliadas constituyen el sitio principal de congregación de los corpúsculos gustativos.

La superficie dorsal de la base de la lengua exhibe sobreelevaciones redondeadas que señalan la presencia de las amígdalas linguales en la lámina propia (v. fig. 16-4).

Los corpúsculos gustativos están en las papilas fungiformes, caliciformes y foliadas.

En los cortes histológicos, los **corpúsculos gustativos** se ven como estructuras ovaladas pálidas, que se extienden a través de todo el espesor del epitelio (fig. 16-6). El orificio pequeño en la superficie epitelial a la altura del vértice del corpúsculo, recibe el nombre de **poro gustativo**.

En los corpúsculos gustativos se encuentran tres tipos celulares principales:

- **Células neuroepiteliales (sensoriales)**, que son las células más numerosas del receptor del gusto. Estas células alargadas se extienden desde la lámina basal del epitelio hasta el poro gustativo, a través del cual la superficie apical adelgazada de cada célula emite microvellosidades (v. fig. 16-6). Cerca de su superficie apical, están unidas a las células vecinas, ya sean neuroepiteliales o de sostén, a través

de uniones herméticas (*zonulae occludens*). A la altura de su base, forman una sinapsis con la prolongación aferente de neuronas sensitivas ubicadas en los núcleos encefálicos de los nervios **facial** (nervio craneal VII), **glosofaríngeo** (nervio craneal IX) y **vago** (nervio craneal X). El tiempo de recambio de las células neuroepiteliales es de alrededor de 10 días.

- **Células de sostén**, que son menos abundantes. También son células alargadas que se extienden desde la lámina basal hasta el poro gustativo. Al igual que las células neuroepiteliales, éstas contienen microvellosidades en su superficie apical y poseen uniones herméticas, pero no establecen sinapsis con las células nerviosas. El tiempo de recambio de las células de sostén también es de unos 10 días.
- **Células basales**, que son células pequeñas situadas en la porción basal del corpúsculo gustativo, cerca de la lámina basal. Son los citoblastos de los otros dos tipos celulares.

Además de estar asociados con las papilas, los corpúsculos gustativos también están presentes en el arco palatogloso, en el paladar blando, en la superficie posterior de la epiglotis y en la pared posterior de la faringe hasta la altura del cartílago cricoides.

El gusto es un tipo de sensibilidad en la cual diversas sustancias químicas estimulan las células neuroepiteliales de los corpúsculos gustativos.

El **gusto** se clasifica como una sensibilidad por estímulos químicos en la que diversas sustancias **sápidas** (sabor estimulante de sustancias) contenidas en los alimentos o bebidas interaccionan con los receptores gustativos situados en la superficie apical de las células neuroepiteliales. Estas células reaccionan a cinco estímulos básicos: **dulce**, **salado**, **amargo**, **agrio** y **umami** (que significa sabroso en japonés). La acción molecular de las sustancias sápidas puede implicar la apertura y el pasaje a través de los conductos iónicos (es decir, gustos salados y ácidos), el cierre de los conductos iónicos (gusto agrio) o la estimulación de un receptor del gusto acoplado a proteínas G específico (es decir, gustos amargo, dulce y umami).

Las sustancias sápidas amargas, dulces y umami interaccionan con receptores del gusto acoplados a proteínas G que

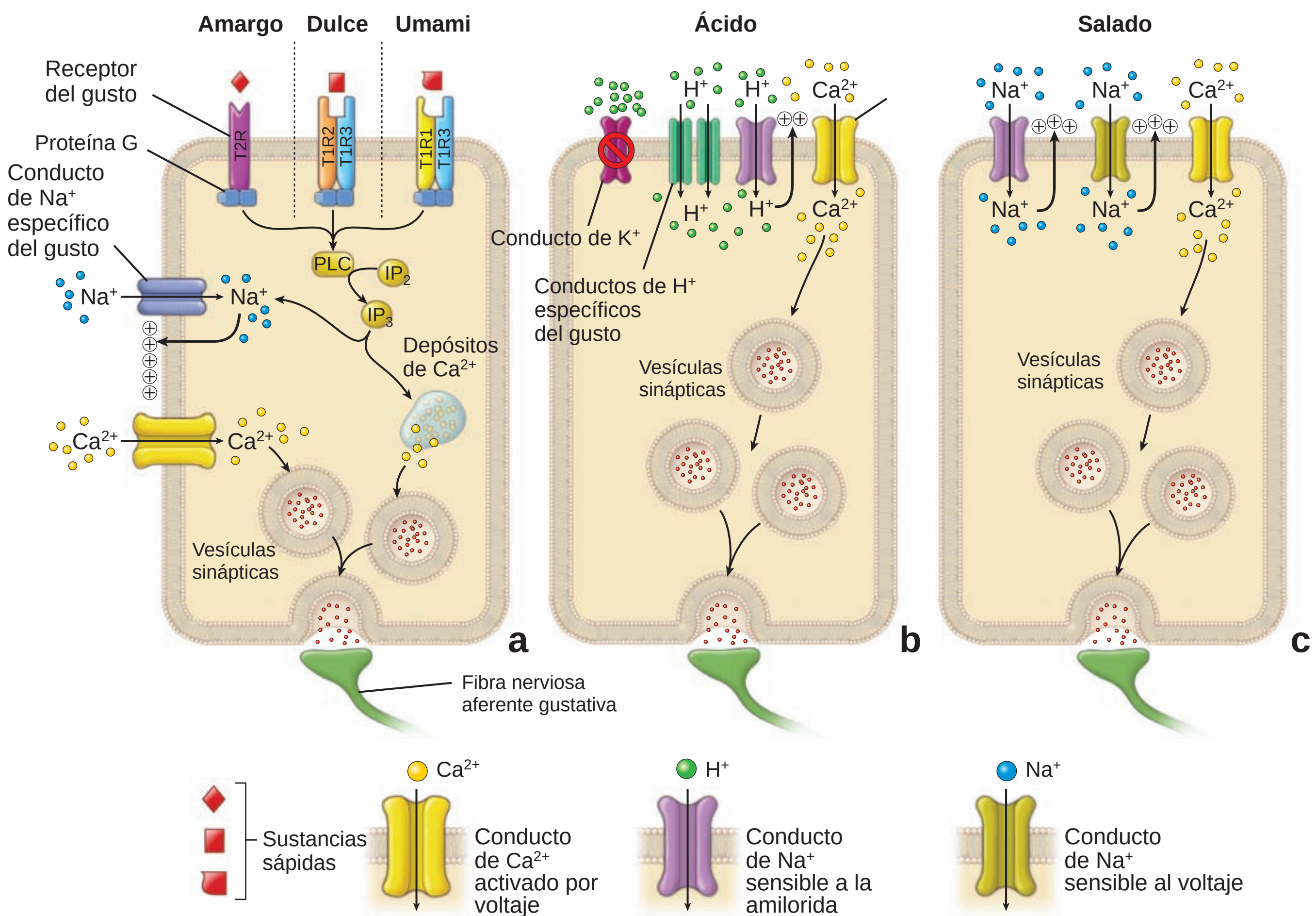


FIGURA 16-7 ▲ Diagrama de los receptores del gusto y su mecanismo de transmisión de señales. a. Este diagrama muestra el mecanismo de transmisión de señales de los receptores del gusto amargo, dulce y umami en las células neuroepiteliales. Estas células expresan en forma selectiva sólo una clase de proteínas receptoras; por una cuestión didáctica, los tres receptores se ilustran en la membrana celular apical. Debe verse el texto para más detalles. *PLC*, fosfolipasa C; IP_2 inositol-1,4-difosfato; IP_3, inositol 1,4,5-trifosfato. **b.** El mecanismo de transmisión de señales en el estímulo ácido, es generado por protones H^+ que principalmente bloquean los conductos de K^+. Los protones H^+ entran en la célula a través de conductos de Na^+ sensibles a la amilorida y a través de conductos de H^+ específicos del gusto (PKD1L3 y PKD2L1), que se expresan en forma exclusiva en las células que intervienen en la transducción del sabor ácido. **c.** El gusto salado proviene de los iones Na^+ que se introducen en las células neuroepiteliales a través de conductos de Na^+ sensibles a la amilorida. El Na^+ intracelular causa una despolarización de la membrana y la activación de más conductos de Na^+ y Ca^{2+} sensibles al voltaje. La liberación mediada por calcio de los neurotransmisores contenidos en la vesícula sináptica, produce la estimulación de la fibra nerviosa gustativa.

pertenecen a las familias T1R y T2R de receptores quimiosensoriales.

Los sabores amargo, dulce y umami son detectados por una variedad de proteínas receptoras codificadas por dos **genes de receptores del gusto (T1R y T2R)**. Sus productos se clasifican como **receptores del gusto acoplados a la proteína G**.

- El **sabor amargo** es detectado por unos 30 tipos diferentes de **receptores quimiosensoriales T2R**. Cada receptor es una proteína transmembrana individual acoplada a su propia **proteína G**. Después de la activación del receptor por la sustancia sápida, la proteína G estimula la enzima fosfolipasa C, lo que conduce a un aumento de la producción intracelular de **inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3)**, una molécula segundo mensajero. El IP_3 a su vez activa **conductos de Na^+ específicos del gusto** que permiten la entrada de iones Na^+ y así se despolariza la célula neuroepitelial. La despolarización de la membrana plasmática determina la apertura de **conductos de Ca^{2+} activados por voltaje** en las células neuroepiteliales. El aumento de la concentración de Ca^{2+} intracelular, ya sea por la entrada en la célula de Ca^{2+} extracelular (el efecto de la despolarización) o por su liberación desde los depósitos intracelulares (por estimulación directa del IP3), produce la liberación de moléculas de neurotransmisores, que generan impulsos nerviosos a lo largo de las fibras nerviosas aferentes gustativas (fig. 16-7a).
- Los receptores del **sabor dulce** también son receptores acoplados a proteínas G. En contraste con los receptores del sabor amargo, tienen dos subunidades de la proteína, **T1R2** y **T1R3**. Las sustancias sápidas dulces unidas a estos receptores, activan la misma cascada de reacciones del sistema de segundos mensajeros que los receptores del sabor amargo (v. fig. 16-7a).
- El **sabor umami** está vinculado con ciertos aminoácidos (p. ej., l-glutamato, aspartato, y compuestos relacionados) y es común a los espárragos, tomates, queso y carne. Los receptores del sabor umami son muy similares a los receptores del sabor dulce; también se componen de dos subunidades. Una subunidad, **T1R3**, es idéntica a la homónima del receptor del sabor dulce pero la segunda subunidad, formada por la proteína **T1R1**, es exclusiva de los receptores de sabor umami (v. fig.16-7a). El proceso de transducción es idéntico al descrito antes para las vías de sabor amargo. El glutamato monosódico, que se añade a muchos alimentos para realzar su sabor (y el ingrediente principal de la salsa de soja), estimula los receptores de sabor umami.

El mecanismo de la transducción puede ser similar en varios sabores (es decir, amargo o dulce); pero es importante recordar que las células neuroepiteliales sólo expresan selectivamente una clase de proteínas receptoras. Por lo tanto, los mensajes acerca de lo amargo o lo dulce de los alimentos se transfieren al SNC a lo largo de diferentes fibras nerviosas.

Los iones sodio y los iones hidrógeno, que son responsables de los sabores salado y ácido, respectivamente, actúan en forma directa sobre los conductos iónicos.

Los mecanismos de transmisión de señales en el caso de los sabores ácido o salado, son semejantes a otros mecanismos de señalización hallados en la sinapsis y en las uniones neuromusculares.

- El **sabor ácido** es generado por los protones H^+ que se forman por la hidrólisis de los compuestos ácidos. El H^+ primero bloquea los **conductos de K^+** que se encargan de generar el potencial de membrana celular que causa su despolarización. Además, los protones H^+ entran en la célula a través **conductos de Na^+ sensibles a la amilorida** y a través de conductos de especificación, llamados *PKD1L3* y *PKD2L1*, que se encuentran en las células neuroepiteliales dedicadas en forma exclusiva a la transducción del sabor ácido. La entrada de H^+ en la célula receptora activa los **conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje**. La entrada del Ca^{2+} desencadena la migración de las vesículas sinápticas, su fusión y la liberación del transmisor, lo cual provoca la generación de potenciales de acción en fibras nerviosas sensoriales contiguas (fig. 16-7b).
- El **sabor salado** que es estimulado por la sal de mesa (NaCl), en esencia deriva del gusto de los iones de sodio. El Na^+ entra en las células neuroepiteliales a través de los **conductos de Na^+ sensibles a la amilorida** específicos (los mismos que están involucrados en la transmisión del sabor ácido). Estos conductos son diferentes de los conductos de Na^+ sensibles al voltaje que generan potenciales de acción en las células nerviosas o musculares. La entrada de Na^+ en la célula receptora causa una despolarización de su membrana y la activación de más **conductos de Na^+ sensibles al voltaje y conductos de Ca^{2+} sensibles al voltaje**. Como se describió antes, el ingreso de Ca^{2+} desencadena la migración de las vesículas sinápticas y la liberación del neurotransmisor contenido en ellas, lo que causa la estimulación de las fibras nerviosas gustativas (fig. 16-7c).

Algunas de las regiones de la lengua responden más a ciertos sabores que otras.

En general, los corpúsculos gustativos en la punta de la lengua detectan estímulos dulces, los que están ubicados justo a los lados y hacia atrás de la punta detectan los estímulos salados y los que están un poco más atrás y hacia los lados, detectan los estímulos ácidos. Los corpúsculos gustativos en las papilas caliciformes detectan los estímulos amargos y umami. Sin embargo, estudios con estimulación térmica de la lengua han demostrado que los mapas clásicos de sabor, como se ha descrito antes, constituyen una simplificación de la distribución de los receptores del gusto. En toda la lengua hay sensibilidad para todas las calidades de sabores, pero algunas regiones efectivamente responden más a ciertos sabores que otras.

Las amígdalas linguales son acumulaciones de tejido linfático que están ubicadas en la base de la lengua.

Las **amígdalas linguales** están situadas en la lámina propia de la raíz o base de la lengua. Se ubican detrás del surco terminal (v. fig.16-4). Las amígdalas linguales contienen tejido linfático difuso con nódulos linfáticos, que contienen centros germinativos. Estas estructuras se describen en el cap. 14, sistema linfático.

Las amígdalas linguales suelen estar asociadas con invaginaciones epiteliales conocidas como criptas. Sin embargo, la estructura del epitelio puede ser difícil de distinguir debido a

la gran cantidad de linfocitos que normalmente la invaden. Entre los nódulos, el epitelio lingual tiene las características de epitelio de revestimiento. Dentro de estas amígdalas, a veces aparecen glándulas salivales linguales mucosas que pueden extenderse hacia el interior del tejido muscular de la base de la lengua.

La inervación compleja de la lengua está dada por nervios craneales y por el sistema nervioso autónomo.

- La **sensibilidad general** de las dos terceras partes anteriores de la lengua (por delante del surco terminal) es transmitida por la **rama mandibular del nervio trigémino** (nervio craneal V). La sensibilidad general la tercera parte posterior es transmitida por el **nervio glosofaríngeo** (nervio craneal IX) y el **nervio vago** (nervio craneal X).
- La **sensibilidad gustativa** es transmitida por la **cuerda del tímpano**, una rama del nervio facial (nervio craneal VII), por delante del surco terminal y por los **nervios glosofaríngeo** (nervio craneal IX) y **vago** (nervio craneal X), por detrás de este surco.
- La **inervación motora** para los músculos de la lengua está dada por el **nervio hipogloso** (nervio craneal XII).
- La inervación vascular y glandular está a cargo de los **nervios simpático** y **parasimpático**. Estos nervios inervan los vasos sanguíneos y las glándulas salivales linguales pequeñas. En la lengua suelen verse células ganglionares. Éstas son neuronas posganglionares parasimpáticas que inervan las glándulas salivales menores linguales. Los cuerpos celulares de las neuronas posganglionares simpáticas se encuentran en el ganglio cervical superior.



DIENTES Y SUS TEJIDOS DE SOSTÉN

Los **dientes** son un componente importante de la cavidad bucal y son indispensables en el comienzo del proceso digestivo. Los dientes están incluidos y fijados en los procesos alveolares del maxilar y la mandíbula. Los niños tienen 10 **dientes deciduos** (**primarios** o **de leche**) distribuidos de la siguiente manera en cada hemiarco dental:

- Un **incisivo medial (central)**, el primer diente que sufre erupción (en general en la mandíbula) más o menos a los 6 meses de edad (en algunos niños, el primer diente puede no emerger hasta los 12 o 13 meses de edad).
- Un **incisivo lateral**, que hace erupción alrededor de los 8 meses.
- Un **canino**, cuya erupción no ocurre hasta los 15 meses.
- Dos **molares**. El primero hace erupción entre los 10 y 19 meses y el segundo entre los 20 y 31 meses.

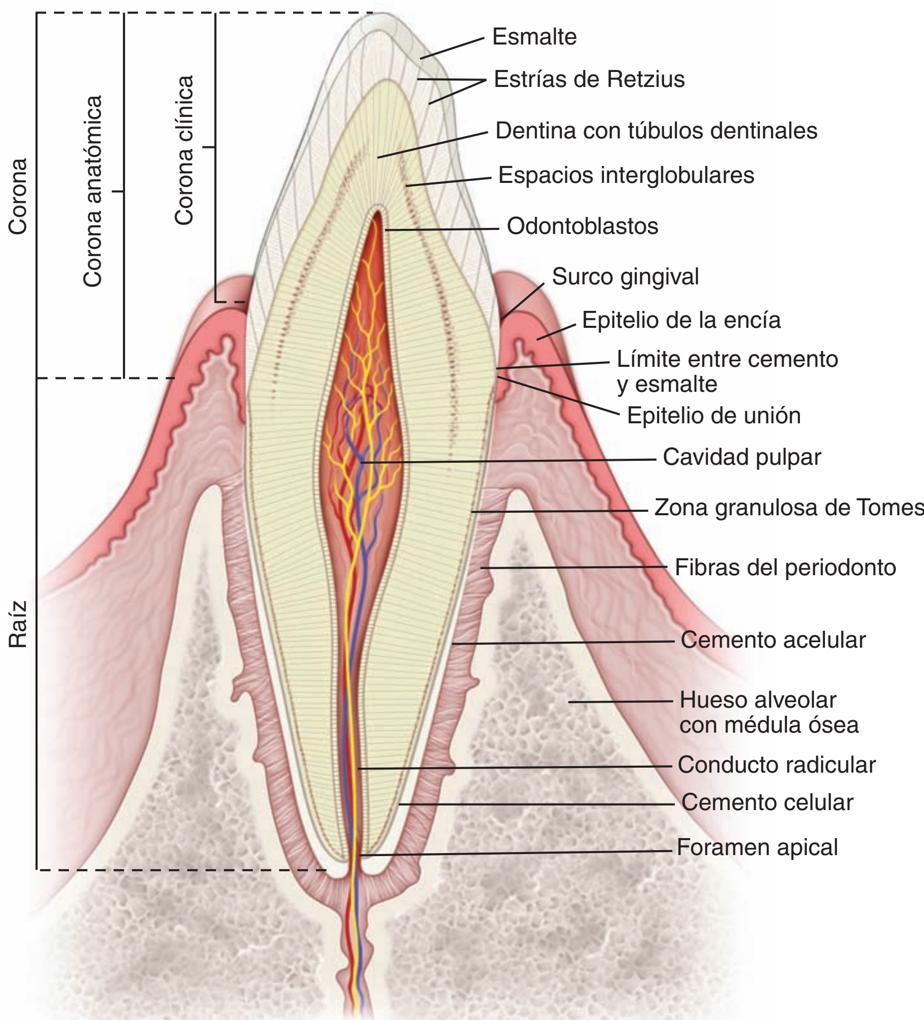


FIGURA 16-8 ▲ Diagrama de un corte de un diente incisivo y de las estructuras óseas y mucosas circundantes. Los tres componentes mineralizados del diente son la dentina, el esmalte y el cemento. El núcleo blando central del diente es la pulpa. El ligamento periodontal (membrana) contiene haces de fibras de colágeno que fijan el diente al hueso alveolar circundante. La corona clínica del diente es la porción que se proyecta dentro la cavidad bucal. La corona anatómica es la totalidad de la porción del diente cubierta por el esmalte.

CUADRO 16-1 Correlación clínica: el fundamento genético del gusto

El sentido general del gusto, así como la capacidad de percibir sabores específicos están determinados genéticamente. Los estudios realizados en grandes poblaciones demuestran que la variación del sabor es común. Alrededor del 25 % de la población, personas que se conocen como **"hipergéusicas"**, tiene más papilas linguales que la cantidad normal y una gran densidad de corpúsculos gustativos. Los sujetos poco comunes dentro de este grupo, como los catadores de vino, brandy, café, o té discriminan asombrosamente los sabores y tienen una memoria gustativa prodigiosa. Estas personas se caracterizan por su extrema sensibilidad a la sustancia química feniltiocarbamida (PTC) y su derivado, el 6-N-propiltiouracilo (PROP); por lo general perciben un sabor muy amargo cuando se coloca una gota de solución de PTC/PROP en la punta de su lengua. En el otro extremo del espectro (alrededor del 25 % de la población) están las personas conocidas como **"hipogéusicas"**, que tienen menos papilas linguales que la cantidad normal y una densidad más baja de corpúsculos gustativos. Cuando se someten a la prueba con solución de PTC/PROP, estas personas no detectan su sabor amargo.

Muchos trastornos clínicos pueden influir en la percepción del gusto. Estos incluyen lesiones en los nervios que transmiten la sensibilidad gustativa hacia el sistema nervioso central, inflamaciones de la cavidad bucal, trastornos de la mucosa (incluida la inflamación de la mucosa lingual inducida por la radiación), insuficiencias nutricionales, enfermedades endocrinas (como diabetes mellitus, hipogonadismo y seudohipoparatiroidismo) y fluctuaciones hormonales durante la menstruación y el embarazo. Algunos trastornos genéticos infrecuentes también afectan la sensibilidad gustativa. **La disautonomía familiar del tipo I (síndrome de Riley-Day)** causa hipogeusia grave (disminución de la capacidad para detectar el sabor) debido a la ausencia del desarrollo de las papilas fungiformes y de corpúsculos gustativos. Esta neuropatía sensitiva y autónoma es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en el gen DYS (también conocido como el gen IKBKAP) ubicado en el cromosoma 9. Además de hipogeusia, estas personas presentan otros síntomas relacionados con defectos embrionarios en los sistemas nerviosos periférico y autónomo, como lagrimeo disminuido, termorregulación defectuosa, hipotensión ortostática, sudoración excesiva, pérdida de la sensibilidad al dolor y a la temperatura y ausencia de reflejos. En fecha reciente, se ha desarrollado una prueba que detecta la mutación causal en el gen DYS para confirmar el diagnóstico de la disautonomía familiar.

Durante un período de varios años, que suele comenzar más o menos a los 6 años y termina alrededor de los 12 o 13 años, los dientes deciduos son reemplazados en forma gradual por 16 **dientes permanentes (secundarios)** (cuadro 16-2) que se distribuyen de la siguiente manera en cada hemiarco dental:

- Un **incisivo medial (central)**, que sufre erupción a las 7 u 8 años.
- Un **incisivo lateral**, que emerge entre los 8 y 9 años.
- Un **canino**, cuya erupción ocurre entre los 10 y 12 años.
- Dos **premolares**, que erupcionan entre los 10 y 12 años.
- Tres **molares**, que siguen un cronograma de erupción disímil; el primer molar suele aparecer a los 6 años, el segundo molar en los primeros años de la adolescencia y el tercer molar **(muelas del juicio)** durante la adolescencia o ya pasados los 20 años.

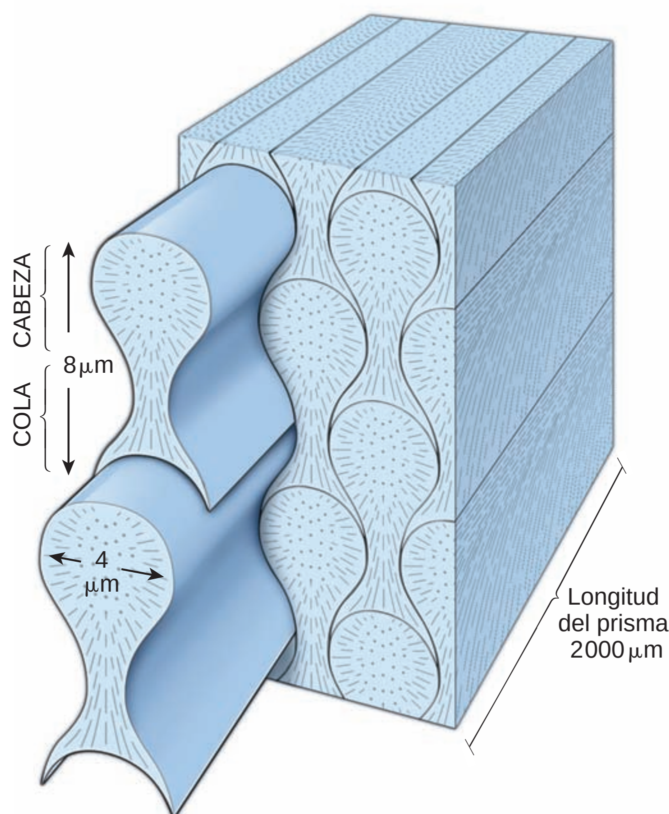


FIGURA 16-9 ▲ Diagrama que ilustra la estructura y la organización básicas de los prismas del esmalte. El prisma del esmalte es una estructura delgada que se extiende desde la unión amelodentinaria hasta la superficie del esmalte. Donde el esmalte es más grueso que en cualquier otro sitio, o sea en el vértice de la corona, los prismas son más largos y miden hasta 2 000 μm de longitud. En el corte transversal, los prismas tienen la forma de un ojo de cerradura. La parte superior y dilatada del prisma, llamada *cabeza*, está orientada hacia arriba y la parte inferior, llamada *cola*, está orientada hacia abajo. Dentro de la cabeza, la mayoría de los cristales de hidroxiapatita presentan una disposición paralela al eje longitudinal del prisma. Dentro de la cola, los cristales están orientados en forma más oblicua.

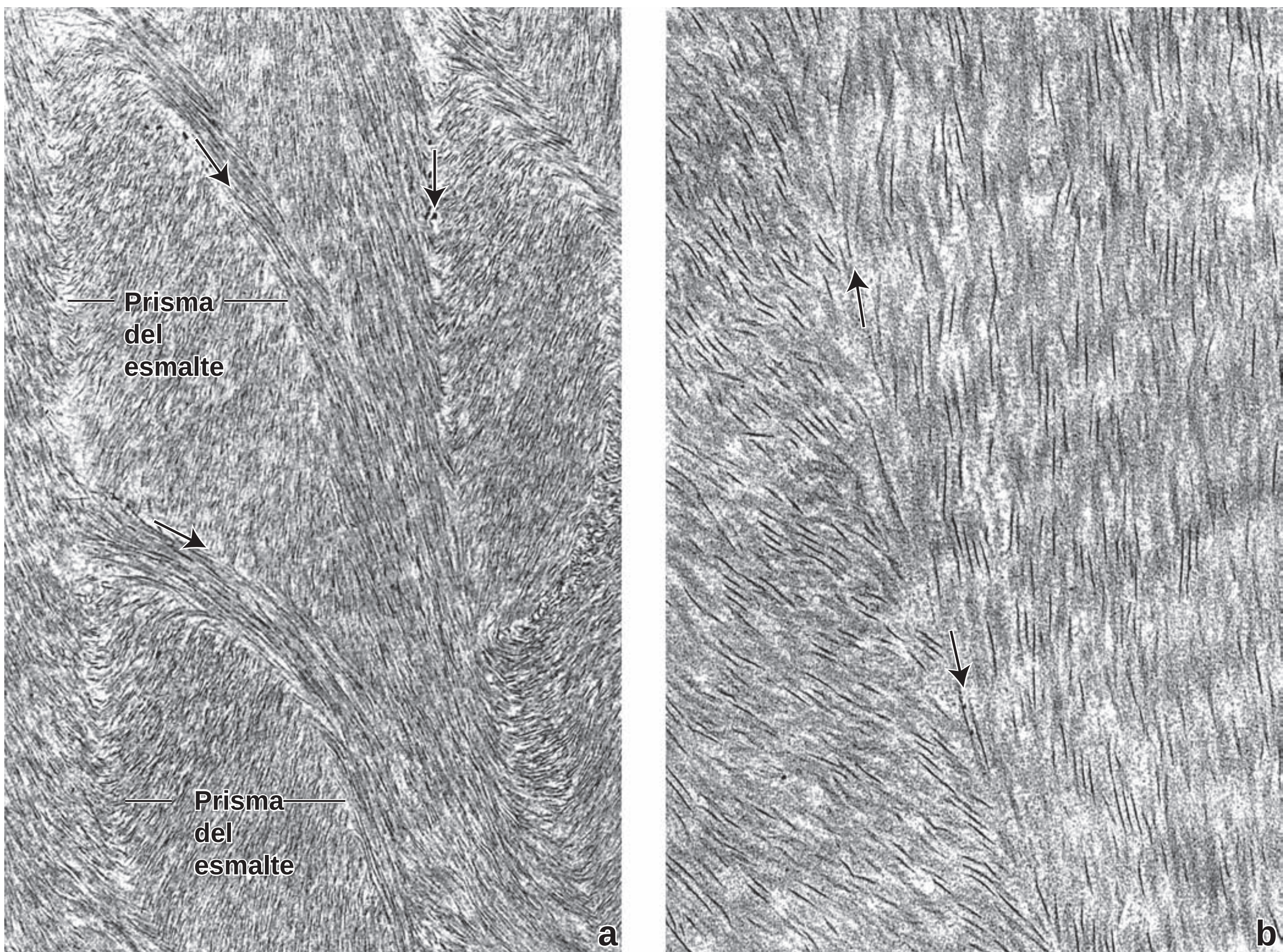
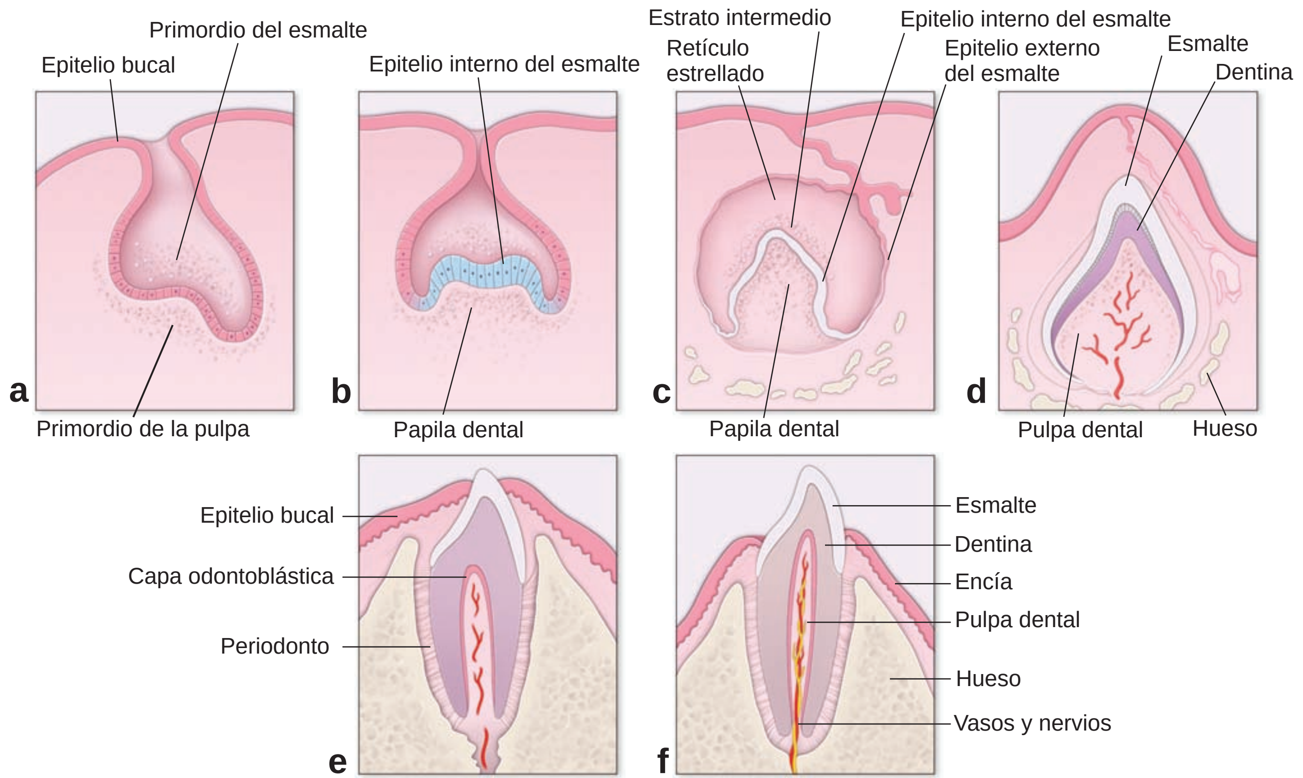
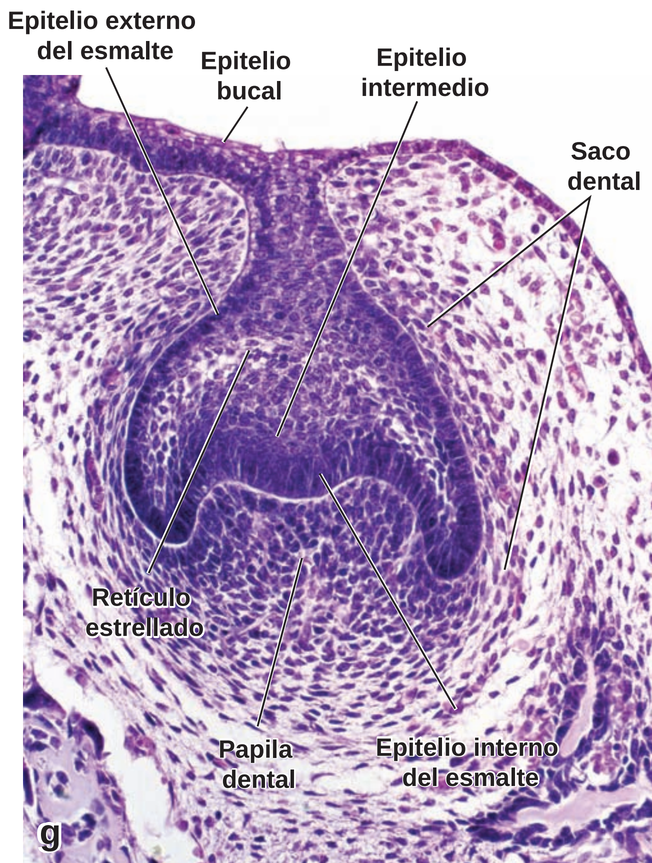
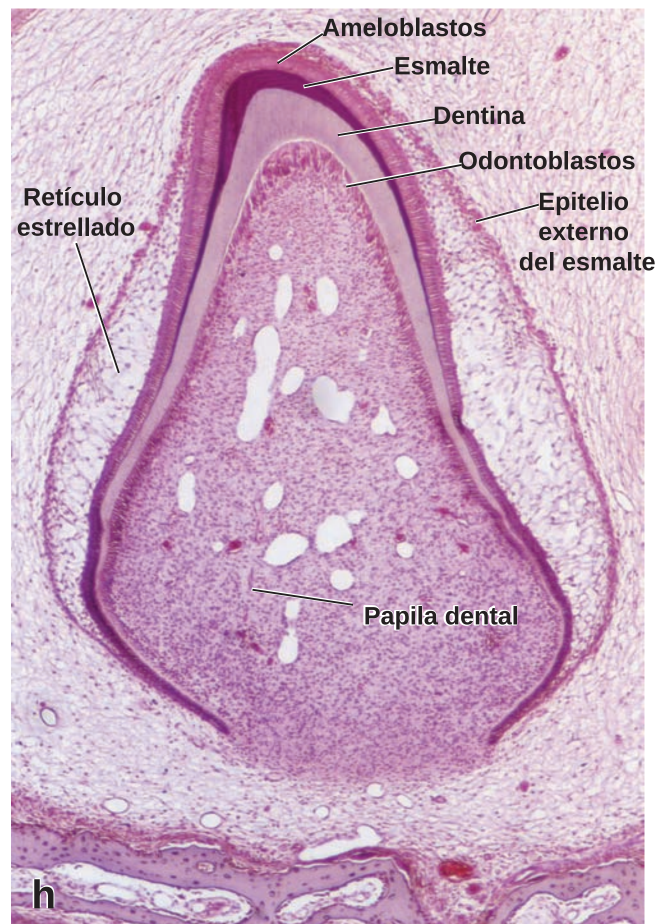


FIGURA 16-10 ▲ Estructura del esmalte joven. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra los prismas del esmalte en corte oblicuo. Las *flechas* indican los límites entre prismas contiguos. 14 700 X. **b.** Aquí se ven con más aumento partes de dos prismas contiguos. Las *flechas* marcan el límite entre los dos prismas. Las siluetas oscuras que parecen agujas son cristales de hidroxiapatita jóvenes; la sustancia que hay entre los cristales es la matriz orgánica del esmalte en desarrollo. Conforme el esmalte madura, los cristales de hidroxiapatita crecen y la mayor parte de la matriz orgánica se elimina. 60 000 X.

FIGURA 16-11 ▲ Diagrama y fotomicrografía de un diente en desarrollo. a. En esta etapa del brote, el epitelio bucal prolifera hacia el mesénquima subyacente para dar origen al órgano del esmalte (primordio del esmalte). Las células mesenquimatosas contiguas al brote dental comienzan a diferenciarse y forman la papila dental que sobresale en el brote del diente. **b.** Germen dental en etapa de casquete. En esta etapa, las células ubicadas en la concavidad de la estructura en casquete, se diferencian en células cilíndricas altas (ameloblastos) y forman el epitelio interno del esmalte. El mesénquima condensado empuja el epitelio interno del esmalte, que se invagina, y la formación de la papila dental da origen a la dentina y la pulpa. **c.** En esta etapa de campana, la conexión con el epitelio bucal casi ha desaparecido. El órgano del esmalte consiste en una capa fina de epitelio externo, un epitelio interno formado por ameloblastos, varias capas condensadas de células que forman el estrato intermedio y el retículo estrellado de células muy separados entre sí. La papila dental empuja mucho el órgano del esmalte, el que se ve muy invaginado. **d.** En esta etapa de aposición de la dentina con el esmalte, el germen dental está completamente diferenciado y se ha independizado del epitelio bucal. Se ve con claridad la relación de los dos tejidos mineralizados de la corona dental, es decir, el esmalte y la dentina. El mesénquima circundante se está convirtiendo en tejido óseo. **e.** En esta etapa de erupción dental, el vértice del diente emerge a través de la superficie del epitelio bucal. La capa de odontoblastos tapiza la cavidad pulpar. Deben observarse los ligamentos periodontales desarrollados que fijan la raíz del diente al hueso circundante. El vértice de la raíz todavía es muy amplio, pero después de la erupción, se hace más estrecho. **f.** Etapa de diente funcional. Debe notarse la distribución del esmalte y la dentina. El diente está incluido en el hueso y la encía circundantes. **g.** Esta fotomicrografía del diente en desarrollo en la etapa de casquete (comparable a **b**) muestra su conexión con el epitelio bucal. El órgano del esmalte se compone de una capa simple de células cúbicas que forman el epitelio externo del esmalte; el epitelio interno del esmalte que se ha diferenciado en ameloblastos cilíndricos y la capa de las células contiguas al epitelio interno del esmalte que forman el estrato intermedio. El resto de la estructura está ocupada por el retículo estrellado. El mesénquima de la papila dental ha proliferado y empujado el órgano del esmalte. En esta etapa, el diente en formación está rodeado por un mesénquima condensado, denominado saco dental, lo que da lugar a estructuras periodontales. 300 X. **h.** Esta fotomicrografía muestra la corona en desarrollo de un incisivo, que está rodeada por el epitelio del esmalte externo y restos del retículo estrellado. Es comparable a **d**. La capa de dentina subyacente, que se tiñe con menos intensidad, es un producto de los odontoblastos. Estos odontoblastos cilíndricos altos se han diferenciado a partir de células de la papila dental. La cavidad pulpar está ocupada por la pulpa dental y en el tejido pulpar hay vasos sanguíneos. 40 X.


Epitelio bucal
Primordio del esmalte
Primordio de la pulpa
a
Epitelio interno del esmalte
Papila dental
b
Estrato intermedio
Retículo estrellado
Epitelio interno del esmalte
Epitelio externo del esmalte
Papila dental
c
Esmalte
Dentina
Pulpa dental
Hueso
d
Epitelio bucal
Capa odontoblástica
Periodonto
e
Esmalte
Dentina
Encía
Pulpa dental
Hueso
Vasos y nervios
f


Epitelio externo del esmalte
Epitelio bucal
Epitelio intermedio
Saco dental
Retículo estrellado
Papila dental
Epitelio interno del esmalte
g


Ameloblastos
Esmalte
Dentina
Odontoblastos
Retículo estrellado
Epitelio externo del esmalte
Papila dental
h

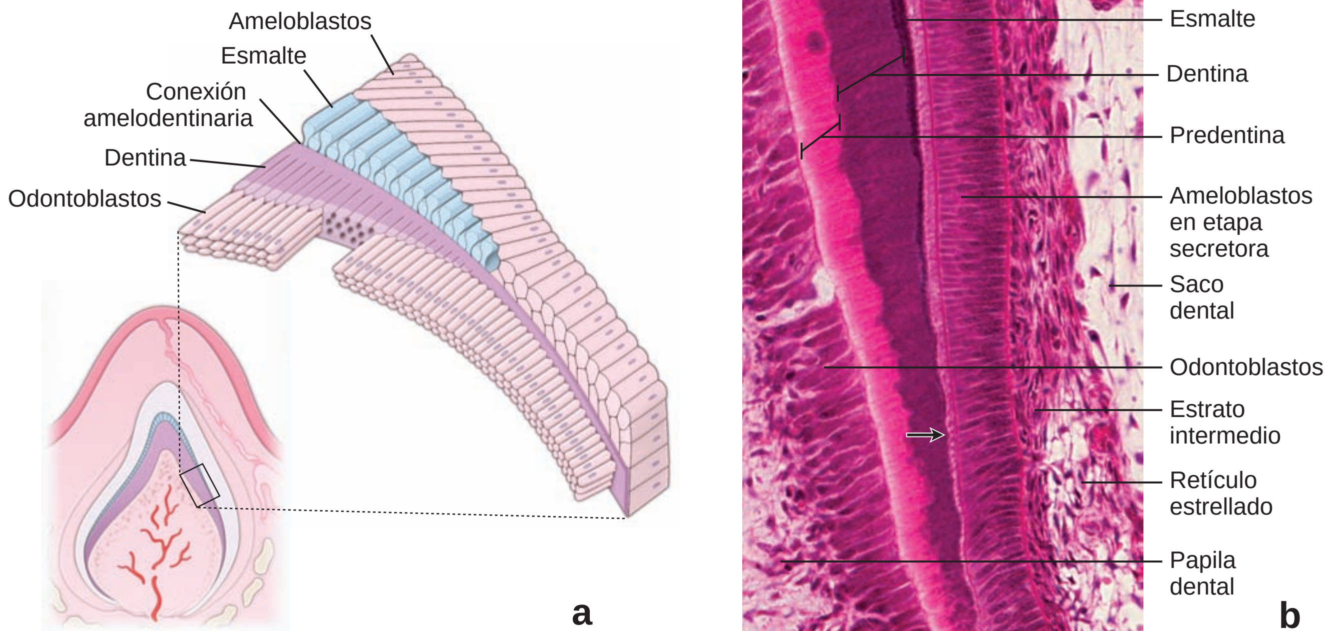


FIGURA 16-12 ▲ Diagrama y fotomicrografía que ilustran las relaciones celulares durante la formación de esmalte. a. En la etapa secretora inicial, primero es producida la dentina por los odontoblastos. Después se deposita la matriz del esmalte directamente sobre la superficie de la dentina formada antes por los ameloblastos en la etapa secretora. Los ameloblastos de la etapa secretora continúan produciendo la matriz del esmalte hasta que se adquiere el espesor definitivo del esmalte futuro. **b.** Esta fotomicrografía de un corte teñido con H&E de un diente humano en desarrollo, muestra una etapa temprana de la formación del esmalte (amelogénesis). Los ameloblastos de la etapa secretora son directamente contiguos al esmalte en desarrollo, que se deposita sobre la capa de dentina. El comienzo de la deposición de esmalte se indica por la *flecha*. A medida que se forma el primer incremento de esmalte, los ameloblastos se alejan de la superficie de la dentina. Los dominios basales de los ameloblastos de la etapa secretora son contiguos a las células en el estrato intermedio (una parte del órgano del esmalte). La dentina es secretada por los odontoblastos. Debe notarse que la capa poco teñida de la matriz orgánica (predentina) recién secretada, está en estrecha aposición con las superficies apicales de los odontoblastos. La predentina sufre mineralización adicional para madurar en dentina (capa teñida de oscuro). La capa de odontoblastos separa el esmalte de la pulpa dental. 240 X. (Gentileza del Dr. Arthur R. Hand).

CUADRO 16-2 Correlación clínica: clasificación de las denticiones permanente (secundaria) y decidua (primaria)

En la actualidad hay tres sistemas de uso para clasificar los dientes permanentes y deciduos (fig. C16-2.1):

- ***Sistema de Palmer,*** que es la notación más usada en todo el mundo. En este sistema, las letras mayúsculas se utilizan para los dientes deciduos y los números arábigos se utilizan para los dientes permanentes. Cada cuadrante en este sistema se designa por líneas en ángulo: ⏌ para el superior derecho (UR), ∟ para el superior izquierdo (UL), ⏋para el inferior derecho (LR) y ⌜ para el inferior izquierdo (LL). Por ejemplo, los caninos permanentes reciben el número 3 en cada cuadrante y el cuadrante se designa con su marca en ángulo correspondiente.
- ***Sistema internacional,*** que utiliza dos números arábigos para designar el diente individual. En este sistema, el primer dígito indica la ubicación del diente en un cuadrante específico. Los cuadrantes de la dentición permanente se designan con los números 1 (superior derecho), 2 (superior izquierdo), 3 (inferior izquierdo) y 4 (inferior derecho); los cuadrantes de la dentición decidua se designan con los números 5 (superior derecho), 6 (superior izquierdo), 7 (inferior izquierdo) y 8 (inferior derecho). El segundo dígito indica el diente individual, que se numera empezando desde la línea media. Por ejemplo, en este sistema, los caninos permanentes reciben los números 13, 23, 33 y 43 y los caninos deciduos serían 53, 63, 73, y 83.
- ***Sistema americano (universal),*** que es la notación más usada en Norteamérica. En este sistema, la dentición permanente se designa con números arábigos y la dentición decidua se designa con letras mayúsculas. Para la dentición permanente, la numeración comienza en el cuadrante superior derecho (UR), donde el tercer molar se designa con el número 1. La numeración continúa en forma consecutiva en todo el arco dental maxilar hasta el tercer molar izquierdo, al que se le designa número 16. El diente número 17 es el tercer molar situado en el cuadrante inferior izquierdo, que es el opuesto al diente número 16. Entonces, la numeración avanza en el arco dental mandibular y termina con el diente número 32, que es el tercer molar inferior derecho. *En este sistema, la suma de los números de dientes opuestos da 33.* Para la dentición decidua, se sigue el mismo modelo, pero se usan las letras A hasta la T para designar los dientes individuales. Por lo tanto, en este sistema, los caninos permanentes se designan 6, 11, 22, y 27 y a los caninos deciduos se les asignan las letras, C, H, M, y R.

También debe observarse que en la figura C16-2.1, el esquema de color muestra la relación entre las denticiones deciduas y permanentes. La inspección de la tabla permite comprobar que los molares deciduos son reemplazados por los premolares permanentes después de la exfoliación y que los molares permanentes no tienen precursores deciduos.

CUADRO 16-2 Correlación clínica: clasificación de las denticiones permanente (secundaria) y decidua (primaria) (continuación)

Cuadrante superior derecho (UR) — Cuadrante superior izquierdo (UL)

Arcada maxilar — Dentición decidua

Segundo molar	Primer molar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer molar	Segundo molar
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
55	54	53	52	51	61	62	63	64	65
E⌋	D⌋	C⌋	B⌋	A⌋	⌊A	⌊B	⌊C	⌊D	⌊E

Arcada maxilar — Dentición permanente

Tercer molar	Segundo molar	Primer molar	Segundo premolar	Primer premolar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer premolar	Segundo premolar	Primer molar	Segundo molar	Tercer molar
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
8⌋	7⌋	6⌋	5⌋	4⌋	3⌋	2⌋	1⌋	⌊1	⌊2	⌊3	⌊4	⌊5	⌊6	⌊7	⌊8

Arcada mandibular — Dentición permanente

8⌉	7⌉	6⌉	5⌉	4⌉	3⌉	2⌉	1⌉	⌈1	⌈2	⌈3	⌈4	⌈5	⌈6	⌈7	⌈8
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38
32	31	30	29	28	27	26	25	24	23	22	21	20	19	18	17
Tercer molar	Segundo molar	Primer molar	Segundo premolar	Primer premolar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer premolar	Segundo premolar	Primer molar	Segundo molar	Tercer molar

Arcada mandibular — Dentición decidua

E⌉	D⌉	C⌉	B⌉	A⌉	⌈A	⌈B	⌈C	⌈D	⌈E
85	84	83	82	81	71	72	73	74	75
T	S	R	Q	P	O	N	M	L	K
Segundo molar	Primer molar	Canino	Incisivo lateral	Incisivo medial	Incisivo medial	Incisivo lateral	Canino	Primer molar	Segundo molar

Cuadrante inferior derecho (LR) — Cuadrante inferior izquierdo (LL)

Sistema de Palmer (amarillo)
Sistema internacional (rojo)
Sistema americano (azul)

FIGURA C16-2.1 ▲ Clasificación de los dientes deciduos y permanentes. Se utilizan tres sistemas de clasificación de los dientes. El *panel central* del diagrama muestra los dientes permanentes, mientras que los *paneles superior e inferior* muestran los dientes deciduos. La dentadura se divide en cuatro cuadrantes: superior izquierdo (*UL*), superior derecho (*UR*), inferior izquierdo (*LL*) e inferior derecho (*LR*). Cada cuadrante incluye 8 dientes permanentes o 5 dientes deciduos. En el sistema americano (universal) (*en azul*), los dientes permanentes se designan con números arábigos. La numeración comienza desde la muela del juicio en el cuadrante superior derecho que recibe el número de 1 y continúa a lo largo de todos los dientes en el maxilar superior hasta el número 16, que es el tercer molar superior izquierdo. La numeración sigue en la mandíbula, que comienza en el tercer molar inferior izquierdo que recibe el número 17 y termina con el tercer molar derecho designado con el número 32. En el sistema norteamericano, a los dientes deciduos se les asigna una letra mayúscula para cada uno. El patrón es el mismo que el usado con los dientes permanentes, por lo que la numeración se inicia a partir del segundo molar superior derecho y termina con el segundo molar inferior derecho. En el sistema internacional (*en rojo*), también conocido como el *sistema de dos dígitos*, cada diente se designa con dos números: El primero indica el cuadrante de la dentadura, que recibe un número del 1 al 4 o del 5 al 8 en sentido horario y se comienza en el cuadrante superior derecho para los dientes permanentes o deciduos, respectivamente. El segundo número especifica los dientes individuales en cada cuadrante a partir de la línea media, donde los incisivos mediales se designan con el número 1 y los terceros molares reciben el número 8. En el sistema de Palmer (*en amarillo*), la dentadura se divide en cuatro cuadrantes con una marca en ángulo recto. La línea vertical de la marca divide la dentadura en un lado derecho y un lado izquierdo a partir de la línea media. La línea horizontal de la marca divide la dentadura en las partes superior e inferior para designar los dientes en los maxilares y la mandíbula. En el sistema de Palmer, los dientes permanentes se designan con números arábigos a partir de la línea media. A los dientes deciduos se los designa con letras mayúsculas también a partir de la línea media. Para designar un diente en particular con el sistema de Palmer, se necesitan dos líneas (vertical y horizontal) y el número correcto o letra correcta. (Diseño de tabla gentileza del Dr. Wade T. Schultz).

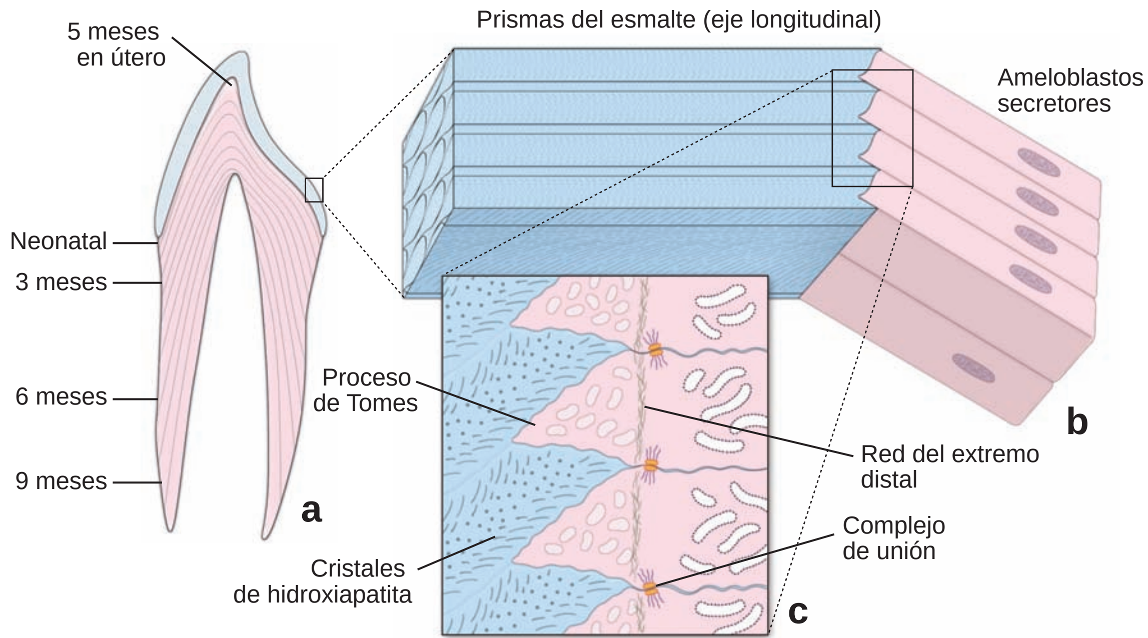


FIGURA 16-13 ▲ Diagramas esquemáticos de un diente en formación que ilustran los detalles de la amelogénesis. a. En el esmalte se ilustran los prismas que se extienden desde la conexión amelodentinaria hasta la superficie del diente. Si bien el esmalte está formado en todo su espesor, la dentina todavía no tiene su espesor definitivo. Las líneas de contorno en la dentina indican el grado de desarrollo dentinal alcanzado en un momento determinado, como se señala en la ilustración. Debe notarse que la cavidad pulpar en el centro del diente se hace más pequeña a medida que se desarrolla la dentina. (basado en Schour I, Massler M. *The neonatal line in the enamel and dentin of the human deciduous teeth and first permanent molar. J Am Dent Assoc 1936;23:1948).* **b.** Durante la amelogénesis, la formación del esmalte es influida por el trayecto de los ameloblastos. El prisma producido por el ameloblasto se forma tras la célula. Así, en el esmalte maduro, la dirección del prisma del esmalte es un registro del trayecto seguido antes por el ameloblasto secretor. **c.** En el polo apical de los ameloblastos secretores están los procesos de Tomes, rodeados por el esmalte en desarrollo. También se muestran los complejos de unión en el polo apical y distal del extremo de la red. Deben notarse las numerosas vesículas secretoras que contiene la matriz en el citoplasma de los procesos.

Los incisivos, los caninos y los premolares tienen una raíz única, salvo por el primer premolar de los maxilares, que tiene una raíz doble. Los molares tienen dos raíces (mandíbula) o tres (maxilares) y, en raras ocasiones, cuatro raíces. No obstante, todos los dientes tienen la misma estructura básica.

Los dientes están compuestos por varias capas de tejidos especializados.

Los dientes están formados por tres tejidos especializados:

- **Esmalte**, una capa delgada, dura y translúcida de tejido mineralizado acelular que cubre la corona del diente.
- **Dentina**, el tejido dental más abundante; está situada debajo del esmalte en la corona y debajo del cemento en la raíz. Su estructura tubular única y su composición bioquímica sustentan el esmalte, más rígido, y el cemento que recubre la superficie del diente.
- **Cemento**, una capa delgada, amarilla pálida de tejido calcificado similar al hueso que cubre la dentina de la raíz de los dientes. El cemento es más suave y más permeable que la dentina y se elimina con facilidad por abrasión cuando la superficie de la raíz está expuesta al medio ambiente de la cavidad bucal.

Esmalte

El esmalte es la sustancia más dura de todo el organismo; del 96 % al 98 % de su masa es hidroxiapatita cálcica.

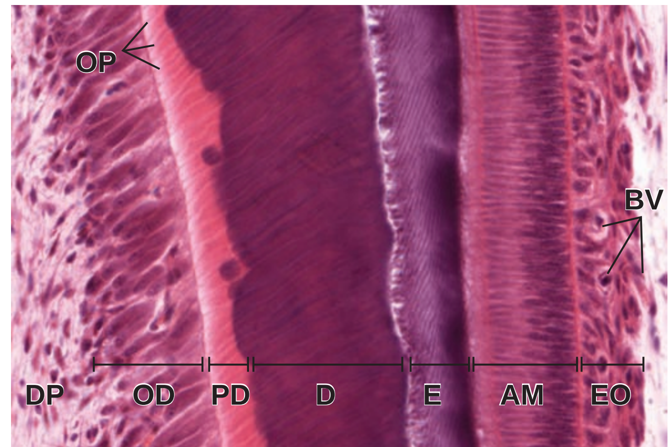


FIGURA 16-14 ▲ Células del órgano del esmalte y odontoblastos en un diente en desarrollo. Esta fotomicrografía de un corte teñido con H&E de un diente humano en desarrollo, muestra los ameloblastos y los odontoblastos conforme comienzan a producir esmalte (E) y dentina (D), respectivamente. El esmalte es depositado por los ameloblastos secretores (AM) sobre la dentina formada antes. En esta imagen el esmalte aparece de color *púrpura oscuro* y es contiguo a la capa de *color púrpura rojizo* de la dentina madura (D). Los vasos sanguíneos (BV) a la derecha pertenecen al órgano del esmalte (EO), que está formado parcialmente por células del estrato intermedio. Los dominios basales de los odontoblastos (OD) a la *izquierda* están en contacto con la pulpa dental (DP). El citoplasma de los odontoblastos es contiguo a la predentina (PD). En este punto, las evaginaciones citoplasmáticas de los odontoblastos (OP) se extienden dentro de los túbulos dentinales de la predentina. 280 X. (Gentileza del Dr. Arthur R. Hand).

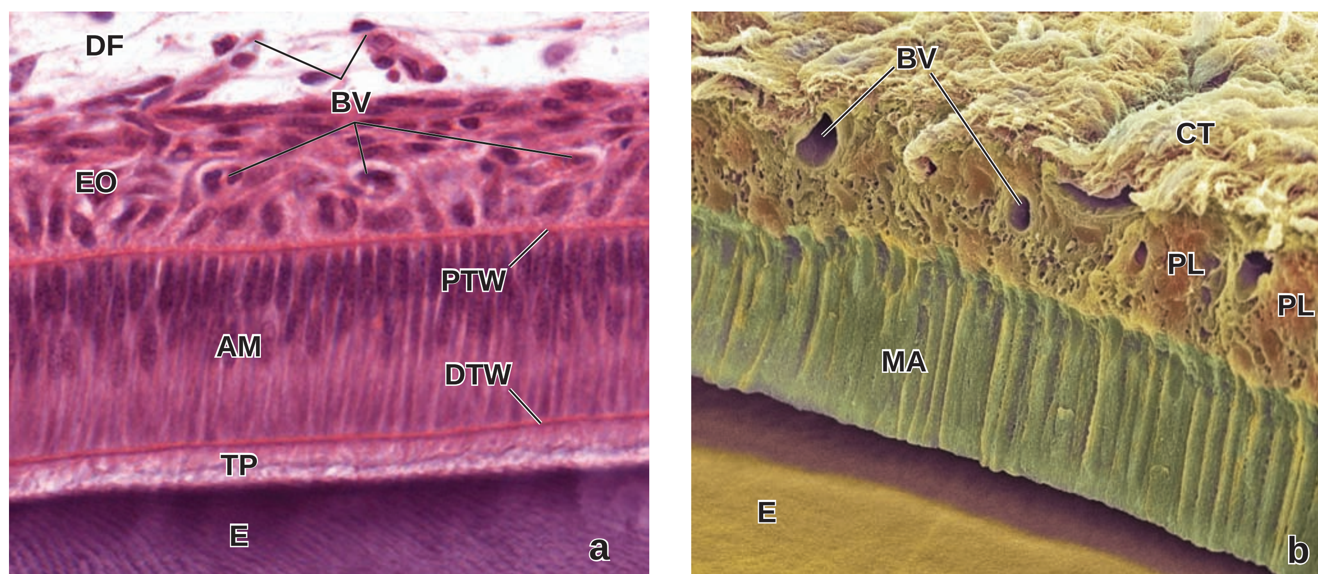


FIGURA 16-15 ▲ Ameloblastos en etapas de secreción y de maduración. a. En esta fotomicrografía de gran aumento de una muestra teñida con H&E, se ven los ameloblastos secretores (AM). Deben notarse las proyecciones de Tomes (TP) poco de la parte apical de ameloblastos teñidas y el esmalte muy teñido justo debajo. Las líneas distintivas de *color rosa* están relacionadas con la acumulación de filamentos de actina en los ameloblastos. La *primera* línea entre las proyecciones de Tomes y el citoplasma de los ameloblastos, corresponde al extremo distal de la red (DTW) y la *segunda* línea en la base de ameloblastos es el extremo proximal de la red (PTW). El órgano del esmalte (EO) que contiene vasos sanguíneos (BV) es contiguo a la capa de los ameloblastos. El estroma de los folículos dentales (DF) es visible en la parte superior de esta imagen. 480 X. (Gentileza del Dr. Arthur R. Hand). **b.** Fotomicrografía electrónica de barrido coloreada de un preparado de criofractura de un diente que muestra una capa de ameloblastos madurativos de superficie lisa (MA, en *verde*) en la superficie del esmalte *(en naranja)*. A la altura del polo basal de los ameloblastos están las células de la capa papilar (PL) que contienen vasos sanguíneos (BV) y tejido conjuntivo laxo (CT). En esta etapa de maduración de los ameloblastos ya no hay una capa de estrato intermedio. Durante la preparación de muestras, las superficies apicales de los ameloblastos se separan del esmalte. 1 300 X. (Gentileza de SPL/Photo Researchers, Inc., reproducida con autorización).

El **esmalte** es un tejido mineralizado acelular que cubre la corona del diente. Una vez formado, no se puede reemplazar. El esmalte es un tejido singular porque, a diferencia del hueso, que se forma a partir de tejido conjuntivo, es un material mineralizado derivado de epitelio. El esmalte está más mineralizado y es más duro que cualquier otro tejido mineralizado en el cuerpo; consiste en un 96 % a un 98 % de hidroxiapatita cálcica. El esmalte que está expuesto y es visible por encima de la línea de las encías se llama **corona clínica**, mientras que la **corona anatómica** es toda la parte del diente cubierta por el esmalte y una pequeña porción de la misma está por debajo de la línea gingival. El espesor del esmalte varía en diferentes partes la corona y puede alcanzar un máximo de 2,5 mm en las **cúspides** (superficies de corte y trituración) de algunos dientes. La capa de esmalte termina en el **cuello**, o región cervical, del diente a la altura del **límite entre cemento y esmalte** (fig. 16-8); así, la raíz del diente está cubierta por el **cemento**, un material similar al hueso.

El esmalte está compuesto por los prismas del esmalte, que atraviesan todo el espesor de la capa del esmalte.

Los cristales de hidroxiapatita cálcica carbonatada no estequiométrica, que forman el **esmalte**, se organizan en forma de **bastoncillos** o **prismas** que miden 4 µm de ancho y 8 µm de alto. Cada prisma se extiende a través del espesor del esmalte desde la unión amelodentinaria hasta la superficie del esmalte. Cuando se examinan en un corte transversal con gran aumento, se ven con la forma de un ojo de cerradura (fig. 16-9); la parte dilatada, o cabeza, se orienta hacia la superficie y la cola lo hace hacia la profundidad en dirección a la raíz del diente. Los **cristales de esmalte** se orientan principalmente en paralelo al eje longitudinal de los prismas en la región de la cabeza, y en la cola, su orientación es más oblicua (fig. 16-9 y 16-10). Los espacios limitados entre los prismas, también están llenos de **cristales de esmalte**. Las estrías observadas en los prismas del esmalte (líneas de contorno o estrías de Retzius) serían indicios del crecimiento rítmico del esmalte durante el desarrollo dental. Una línea más amplia de hipomineralización se observa en el esmalte de los dientes deciduos. Esta línea, llamada línea neonatal, es producto de los cambios nutricionales que ocurren entre la vida prenatal y posnatal.

Si bien el esmalte de un diente que ha hecho erupción carece de células y evaginaciones celulares, esto no significa que sea un tejido estático. Sobre el esmalte actúa sustancias de la saliva, la secreción de las glándulas salivales que son indispensables para su mantenimiento. Las sustancias en la saliva que afectan los dientes incluyen enzimas digestivas, anticuerpos secretados y una gran variedad de componentes inorgánicos (minerales).

El esmalte maduro contiene muy poco material orgánico. A pesar de su dureza, el esmalte se puede descalcificar por bacterias productoras de ácido que actúan sobre los alimentos atrapados sobre la superficie del esmalte. Éste es el fundamento para la iniciación de la caries dental. El fluoruro añadido al complejo de hidroxiapatita torna el esmalte más resistente a la desmineralización por ácido. El uso generalizado de flúor en el agua potable, pasta dentales, suplementos vitamínicos pediátricos y enjuagues bucales reduce en forma significativa la incidencia de **caries dentales**.

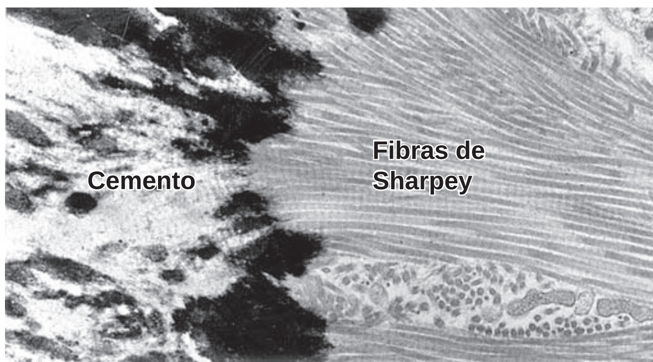


FIGURA 16-16 ▲ Fotomicrografía electrónica de fibras de Sharpey. Las fibras de Sharpey se extienden desde el ligamento periodontal *(derecha)* hasta el cemento. Se componen de fibrillas de colágeno. Las fibras de Sharpey dentro del cemento están mineralizadas mientras que dentro del ligamento periodontal no lo están. 13 000 X.

El esmalte es producido por los ameoblastos del órgano del esmalte y la dentina por los odontoblastos derivados de las crestas neurales del mesénquima contiguo.

El **órgano del esmalte** es una formación epitelial que deriva de células epiteliales ectodérmicas de la cavidad bucal. El inicio del desarrollo dental está marcado por la proliferación del epitelio oral para formar una banda de tejido celular en forma de herradura, llamada lámina dental, en el mesénquima contiguo donde aparecerán los maxilares y la mandíbula. En el sitio de cada futuro diente, hay una proliferación adicional de las células originada en la lámina dental, que produce un brote celular redondeado, uno para cada diente, que se proyecta en el tejido mesenquimatoso subyacente. Esta proliferación, conocida como **etapa de yema** o **de brote**, representa el órgano del esmalte inicial (fig. 16-11a). Poco a poco, la masa celular redondeada aumenta de tamaño y luego desarrolla una concavidad en el lado opuesto al de su origen en la lámina dental.

Ahora se dice que el órgano del esmalte está en la **etapa de casquete** o de **caperuza** (fig. 16-11b). Su crecimiento y desarrollo ulteriores lo llevan a la **etapa de campan**a (fig. 16-11c y d). En esta etapa, el órgano del esmalte posee cuatro capas celulares identificables:

- **Epitelio externo del esmalte**, compuesto por una capa celular que forma la superficie convexa.
- **Epitelio interno del esmalte**, compuesto por una capa celular que forma la superficie cóncava.
- **Estrato intermedio**, una capa celular que aparece por dentro del epitelio interno del esmalte.
- **Retículo estrellado**, compuesto por células que tienen aspecto estrellado y ocupan la porción interna del órgano del esmalte.

Los preodontoblastos derivados de la cresta neural, están alineados dentro de la “campana” contiguos a las células del epitelio interno del esmalte, adoptan una configuración cilíndrica y tienen una apariencia de tipo epitelial. Se convertirán en los **odontoblastos** que forman la dentina del diente. Las células del epitelio interno del esmalte se convertirán en los **ameloblastos**. Junto con las células del estrato intermedio, serán responsables de la producción del esmalte. En la pri-

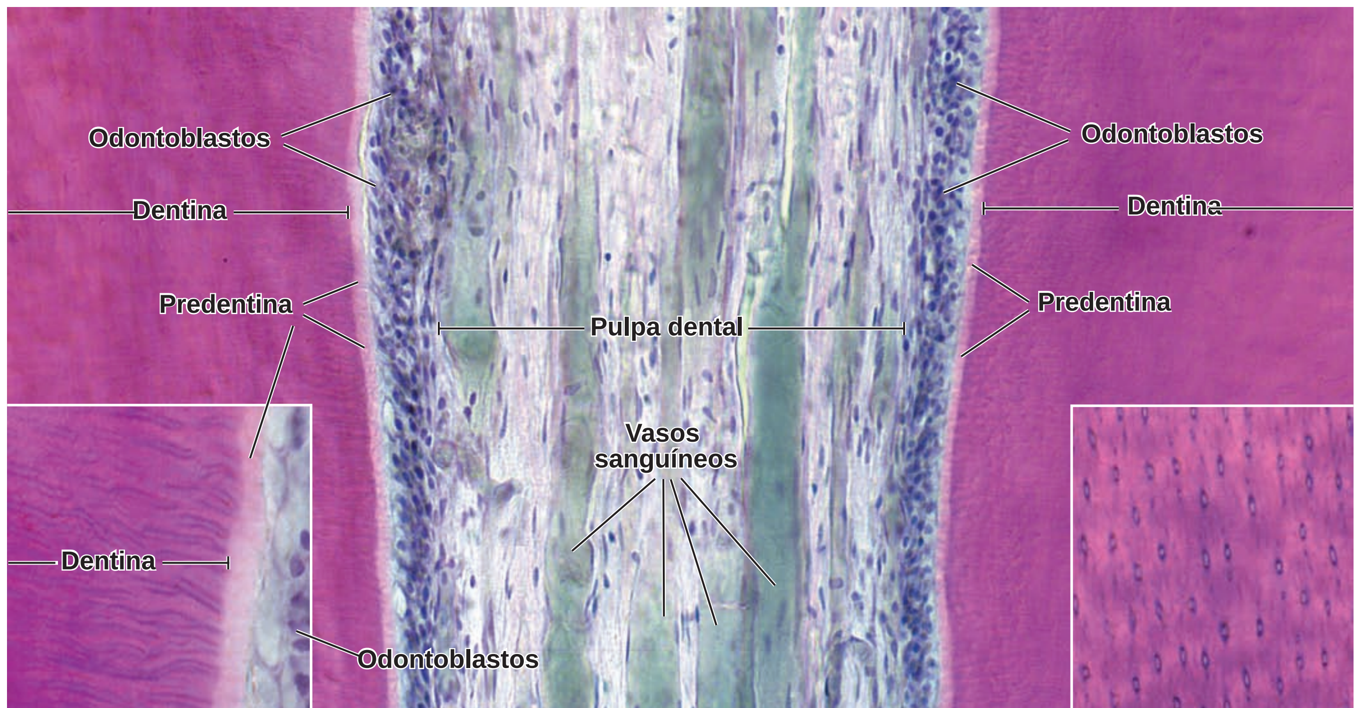


FIGURA 16-17 ▲ Pulpa dental y estructura de la dentina. En esta fotomicrografía de un diente descalcificado se ve la pulpa dental ubicada en el centro y rodeada por la dentina en ambos lados. La pulpa dental es un núcleo de tejido blando del diente que parece tejido conjuntivo embrionario, incluso en el adulto. Contiene vasos sanguíneos y nervios. La dentina contiene las evaginaciones citoplasmáticas de los odontoblastos dentro de los túbulos dentinales. Se extienden hasta la conexión amelodentinaria. Los cuerpos celulares de los odontoblastos son contiguos a la dentina mineralizada, llamada predentina. 120 X. **Recuadro izquierdo.** Cortes longitudinales de los túbulos dentinales. 240X. **Recuadro derecho**. Corte transversal de los túbulos dentinales. El contorno oscuro de los túbulos dentinales, como se ve en ambos detalles, representa la dentina peritubular, que es la parte más mineralizada de la dentina. 240 X.

mera etapa, justo antes de la dentinogénesis y la amelogénesis, se degenera la lámina dental, lo cual separa el primordio del diente en desarrollo de su sitio de origen.

El esmalte dental se forma por un proceso de biomineralización mediado por matriz que recibe el nombre de amelogénesis. Las etapas principales de la **amelogénesis** son:

- **Producción de la matriz o etapa secretora**. En la formación de los tejidos mineralizados del diente, la dentina se produce primero. Después, se deposita matriz adamantina (fig. 16-12) directamente sobre la superficie de la dentina previamente formada. Las células productoras de esta matriz orgánica de mineralización parcial se llaman **ameloblastos secretores**. Al igual que los osteoblastos en los huesos, estas células producen una matriz orgánica proteinácea por la actividad del retículoendoplásmico rugoso (RER), el aparato de Golgi y los gránulos de secreción. Los ameloblastos secretores continúan produciendo la matriz del esmalte hasta que se alcanza el espesor del futuro esmalte.
- **Maduración de la matriz**. La maduración de la matriz adamantina con mineralización parcial, comprende la eliminación de material orgánico, así como la provisión continua de calcio y fosfato en el esmalte que madura. Las células que participan en esta segunda etapa de la formación del esmalte, se llaman ameloblastos madurativos. Los ameloblastos madurativos son producto de la diferenciación de los ameloblastos secretores y su función primaria es la de un epitelio de transporte, o sea, regulan la entrada y la salida de sustancias en movimiento del esmalte en proceso de maduración. Los ameloblastos madurativos sufren modificaciones cíclicas en su morfología que concuerdan con la entrada cíclica de calcio en el esmalte.

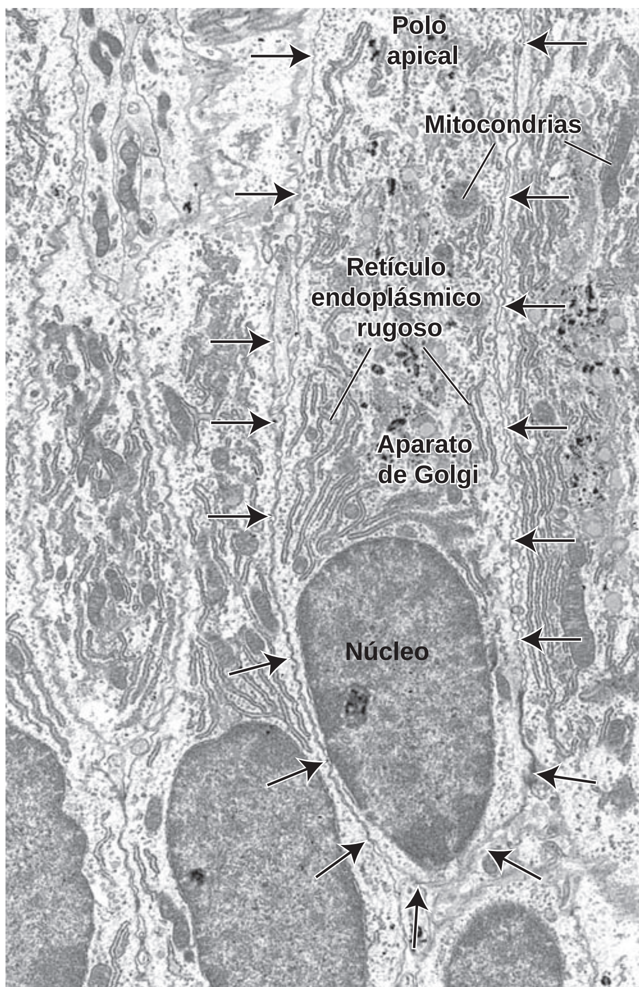


FIGURA 16-18 ▲ Fotomicrografía electrónica de odontoblastos. La membrana plasmática de un odontoblasto se ha señalado con *flechas*. La célula contiene una gran cantidad de retículo endoplásmico rugoso y un gran aparato de Golgi. Las evaginaciones odontoblásticas no aparecen en esta imagen; una prolongación se extiende desde el polo apical de cada célula *(arriba)*. Las siluetas negras en la región del aparato Golgi son los cuerpos en ábaco. El tejido se trató con piroantimonato, que forma un precipitado oscuro con el calcio. 12 000 X.

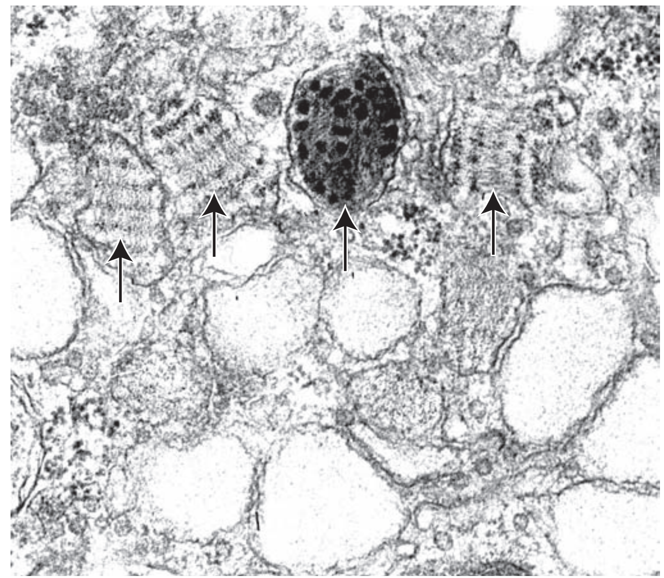


FIGURA 16-19 ▲ Aparato de Golgi en un odontoblasto. Esta fotomicrografía electrónica muestra una región del aparato de Golgi que contiene muchas vesículas grandes. Deben notarse los cuerpos en ábaco *(flechas)* que contienen filamentos paralelos tachonados de gránulos. 52 000 X.

Los ameloblastos secretores son células cilíndricas polarizadas que producen el esmalte.

Los **ameloblastos secretores** están en contacto directo con el esmalte en desarrollo. En el polo apical de cada ameloblasto hay una prolongación, llamada **proceso de Tomes**, que está rodeada por el esmalte en desarrollo (fig. 16-13). Un cúmulo de mitocondrias y una aglomeración de filamentos de actina en la red terminal proximal en la base de la célula, es la causa de la eosinofilia de esta región en los cortes de parafina teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) (fig. 16-14 y 16-15a). Junto a las mitocondrias se halla el núcleo; en la columna citoplasmática principal se encuentran el RER, el aparato de Golgi, los gránulos de secreción y otros componentes celulares. Hay complejos de unión en el extremo celular tanto apical como basal. Estos complejos mantienen la integridad y la orientación de los ameloblastos conforme se alejan de la unión amelodentinaria. Los filamentos de actina fijados a estos complejos de unión, participan en el desplazamiento del ameloblasto secretor por el esmalte en desarrollo. El prisma formado por el ameloblasto le sigue detrás. Así, en el esmalte maduro, la dirección de los prismas es una copia de la trayectoria seguida antes por ameloblastos secretores.

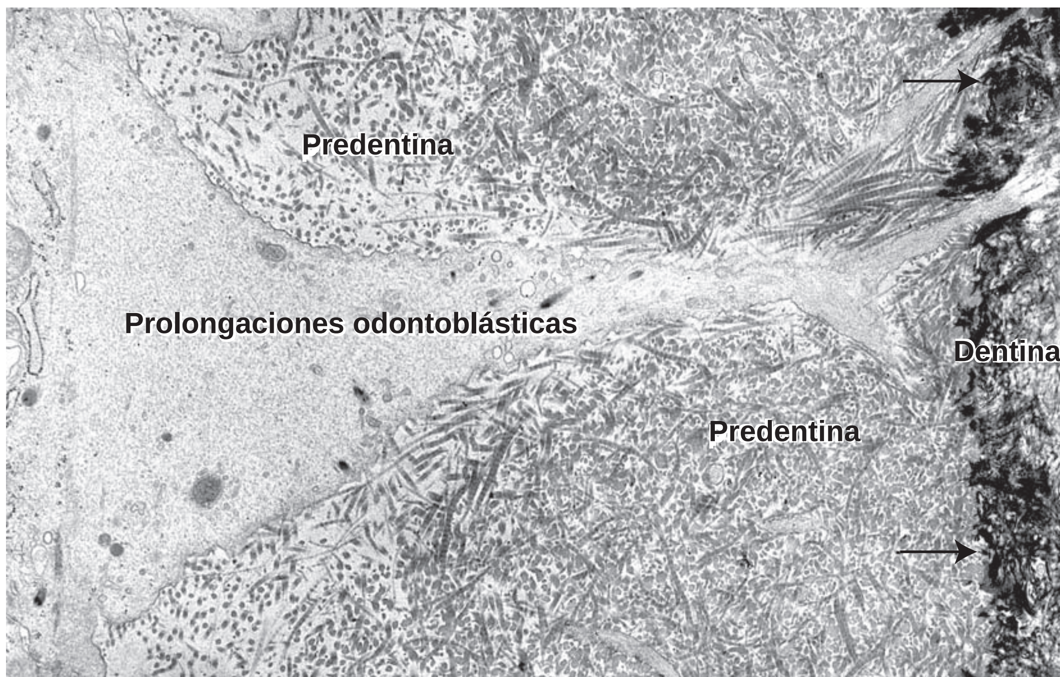


FIGURA 16-20 ▲ Prolongación de un odontoblasto joven. Esta fotomicrografía electrónica muestra una prolongación odontoblástica que se introduce en un túbulo dentinal. La prolongación se extiende dentro de la predentina y, después de atravesar el frente de mineralización (*flechas*), se introduce en la dentina. Las fibrillas de colágeno de la predentina son más finas que las fibrillas más gruesas y maduras del frente de mineralización y más allá de él. 34 000 X.

La superficie basal de los ameloblastos secretores es contigua a una capa de células del órgano del esmalte llamada **estrato intermedio** (v. fig. 16-11b, c, y g y 16-12b). La membrana plasmática de estas células, en especial en la base de los ameloblastos, contiene fosfatasa alcalina, una enzima activa en la calcificación. Las células estrelladas del órgano del esmalte son externas con respecto al estrato intermedio y están separadas de los vasos sanguíneos contiguos por una lámina basal.

Los ameloblastos madurativos transportan las sustancias necesarias para la maduración del esmalte.

La característica histológica que marca los ciclos de **ameloblastos madurativos** es su borde estriado o festoneado (fig. 16-15b). Los ameloblastos madurativos con borde estriado ocupan alrededor del 70 % de un ciclo específico, y los que tienen la superficie lisa ocupan más o menos un 30 % de un ciclo específico. Durante la maduración del esmalte no hay estrato intermedio. Las células de estrato intermedio subyacente, del retículo estrellado y del epitelio dental externo colapsan entre sí y sufren una reorganización, por lo que es imposible distinguirlos como capas individuales. Finalmente, los vasos sanguíneos se invaginan en esta capa recién reorganizada para formar la **capa papilar** que contiene **células papilares estrelladas**, que son adyacentes a los ameloblastos madurativos.

Los ameloblastos madurativos y las células papilares contiguas, se caracterizan por la presencia de mitocondrias abundantes. Esto indica una actividad celular que requiere grandes cantidades de energía y es un reflejo de la función de los ameloblastos madurativos y de las células papilares contiguas como epitelio de transporte.

Los avances recientes en la biología molecular de los productos génicos de los ameloblastos, han permitido comprobar que

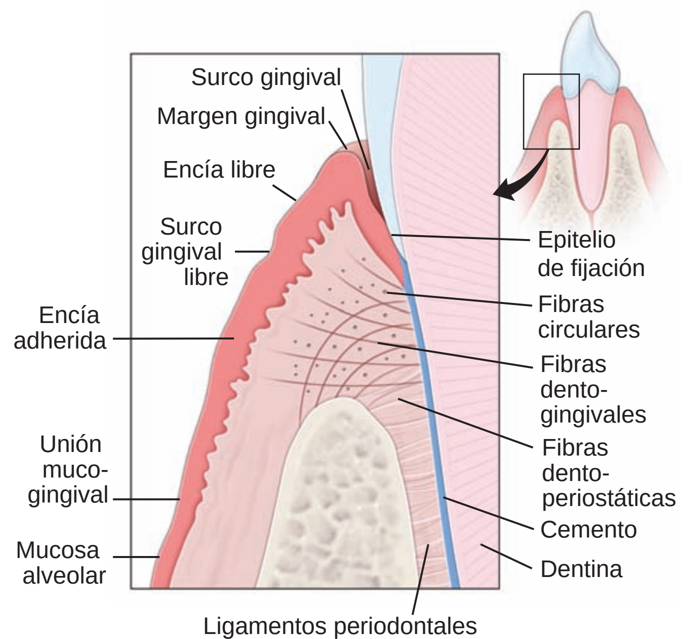


FIGURA 16-21 ▲ Diagrama esquemático de la encía. Este diagrama esquemático de la encía corresponde a la *región rectangular* del diagrama de orientación. El epitelio gingival se adhiere al esmalte del diente. Aquí, la unión entre el epitelio y el tejido conjuntivo es uniforme. En otros sitios, el epitelio gingival se encuentra indentado por papilas de tejido conjuntivo y la unión entre los dos es irregular. *Las líneas negras* representan fibras de colágeno del cemento del diente y de la cresta del hueso alveolar que se extienden hacia el epitelio gingival. Deben notarse las papilas poco profundas en la mucosa de revestimiento (mucosa alveolar) que contrastan con las de la encía.

la matriz del esmalte es muy heterogénea. Contiene proteínas codificadas por varios genes diferentes. A continuación se enumeran las principales proteínas de la matriz extracelular del esmalte en desarrollo:

- **Amelogeninas**, proteínas importantes para establecer y mantener el espacio entre los prismas en las etapas iniciales del desarrollo del esmalte.
- **Ameloblastinas**, proteínas de señalización producidas por ameloblastos desde las etapas secretoras iniciales hasta las etapas madurativas finales. Su función no se conoce bien; sin embargo, su patrón evolutivo indica que las ameloblastinas desempeñan un papel mucho más amplio en la amelogénesis que las otras proteínas. Se cree que las ameloblastinas guían el proceso de mineralización del esmalte al controlar el alargamiento de los cristales de hidroxiapatita y forman uniones entre cristales individuales.
- **Enamelinas**, proteínas distribuidas por toda la capa de esmalte. Estas proteínas sufren escisión proteolítica conforme el esmalte madura. Productos de esta escisión, de peso molecular bajo, se retienen en el esmalte maduro, a menudo situados en la superficie de los cristales de hidroxiapatita.
- **Tuftelinas**, las primeras proteínas detectadas que están cerca de la conexión amelodentinaria. Su índole ácida e insoluble contribuye a la nucleación de los cristales de hidroxiapatita. Las tuftelinas están presentes en los **penachos adamantinos** y son la causa de su hipomineralización, es decir, que los penachos adamantinos tienen un mayor porcentaje de material orgánico que el resto del esmalte maduro.

La maduración del esmalte en desarrollo produce su mineralización continua de manera que se convierte en la sustancia más dura del cuerpo. Las amelogeninas y las ameloblastinas se eliminan durante la maduración del esmalte. Por lo tanto, el esmalte maduro contiene sólo enamelinas y tuftelinas. Los ameloblastos se degeneran una vez que el esmalte está completamente formado, más o menos para el momento de la erupción dentaria a través de la encía.

Cemento

El cemento cubre la raíz del diente.

La **raíz** es la parte del diente que está insertada en su fosita o **alvéolo** en los huesos maxilares y en la mandíbula. El **cemento** es una capa delgada de material similar al hueso que cubre las raíces de los dientes y que comienza en la porción cervical del diente en la conexión cemento-esmalte y continúa hasta el ápice. El cemento es producido por **cementoblastos** (células cúbicas grandes que se asemejan a los osteoblastos de la superficie del hueso en crecimiento). Los cementoblastos secretan una matriz extracelular llamada **cementoide** que sufre una mineralización adicional. En la superficie externa del cemento, contigua al **ligamento periodontal** hay una capa de cementoblastos. Durante la cementogénesis, los cementoblastos se incorporan en el cemento y se convierten en **cementocitos**, células que se asemejan mucho a los osteocitos del hueso. Al igual que el hueso, el 65 % del cemento es mineral y contiene la mayor concentración de flúor que cualquier otro tejido mineralizado.

Las lagunas y canalículos del cemento contienen los cementocitos y sus evaginaciones, respectivamente. Se asemejan a las estructuras del tejido óseo que contienen los osteocitos y las evaginaciones osteocíticas. A diferencia del hueso, el cemento es avascular. Además, las lagunas se distribuyen de manera irregular en todo el cemento y sus canalículos no forman una red anastomosada.

Las **fibras de colágeno** que se proyectan fuera de la matriz del cemento y se introducen en la matriz ósea de la pared alveolar, forman la mayor parte del ligamento periodontal. Estas fibras son otro ejemplo de **fibras de Sharpey** (fig. 16-16). Además, las fibras elásticas son también un componente del ligamento periodontal. Este modo de fijación del diente a su alvéolo, permite cierto grado de movimiento dental natural. También constituye la base de los procedimientos de ortodoncia utilizado para enderezar los dientes y para reducir la mala oclusión de las superficies dentales de corte y trituración maxilares y mandibulares. Durante el movimiento dental correctivo, el hueso alveolar se resorbe y se resintetiza, lo cual no ocurre con el cemento.

Dentina

La dentina es un material calcificado que forma la mayor parte de la sustancia del diente.

La **dentina** es profunda con respecto al esmalte y al cemento. Contiene menos hidroxiapatita que el esmalte (alrededor del 70 %) pero más que la hallada en el hueso y en el cemento. La dentina es secretada por los **odontoblastos** que forman una capa epitelial sobre la superficie dentinal interna, es decir, la superficie que está en contacto con la pulpa (fig. 16-17). Al igual que los ameloblastos, los odontoblastos son células cilíndricas que contienen un RER bien desarrollado, un gran

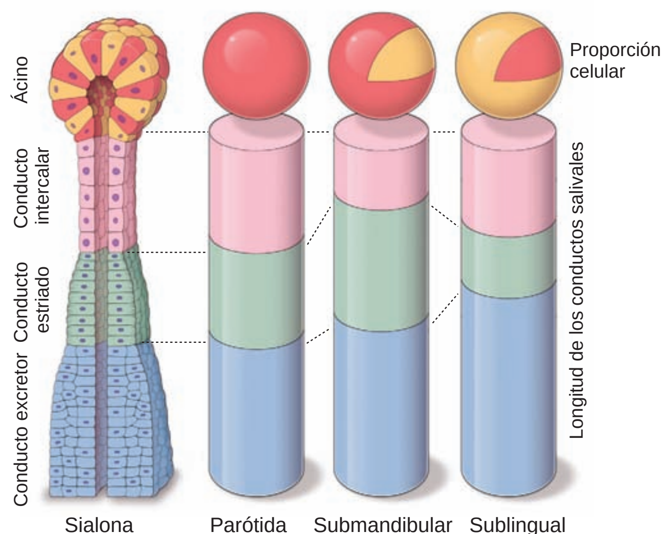


FIGURA 16-22 ▲ Diagrama comparativo de los componentes de la sialona en las tres glándulas salivales mayores. Las cuatro partes principales de la sialona, ácino, conducto intercalar, conducto estriado y conducto excretor, tienen un código de color. Las tres columnas a la *derecha* de la sialona comparan la longitud de los diferentes conductos en las tres glándulas salivales. Las células de color *rojo* en el ácino son las células serosas y las células de color *amarillo* son las células mucosas. La proporción entre las células serosas y las células mucosas se ilustra en los ácinos de las diversas glándulas.

aparato de Golgi y otros orgánulos asociados con la síntesis y la secreción de grandes cantidades de proteína (fig. 16-18). La superficie apical de los odontoblastos está en contacto con la dentina en formación; complejos de unión entre los odontoblastos a esa altura separan el compartimento dentinal de la cámara pulpar.

La capa de odontoblastos retrocede a medida que la dentina se deposita, pero deja en esta última las evaginaciones odontoblásticas dentro de conductos estrechos llamados **túbulos dentinales** (v. fig. 16-17). Los túbulos y evaginaciones continúan alargándose conforme la dentina sigue aumentando de espesor por crecimiento rítmico. El crecimiento rítmico produce ciertas "líneas de crecimiento" en la dentina (líneas incrementales de von Ebner y líneas de Owen más gruesas) que marcan momentos evolutivos importantes, como el nacimiento (**línea neonatal**) y el momento en el que las sustancias no habituales, como el plomo, se incorporan en el diente en desarrollo. El estudio de las líneas de crecimiento es de utilidad en la medicina forense.

La predentina es la matriz orgánica recién sintetizada, más cercana al cuerpo del odontoblasto, que todavía tiene que mineralizarse. Si bien la mayoría de las proteínas en la matriz orgánica son similares a las del hueso, la predentina contiene dos proteínas exclusivas:

- **Fosfoproteína de la dentina (DPP)**, una proteína fosforilada muy ácida de 45 kDa, que tiene abundancia de ácido aspártico y fosfoserina y fija una gran cantidad de calcio. La DPP participa en la iniciación de la mineralización y en el control del tamaño y la forma del mineral.
- **Sialoproteína de la dentina (DSP)**, un proteoglucano de 100 kDa que tiene mucho ácido aspártico, ácido glutámico, serina, glicina y condroitín 6-sulfato. La DSP también interviene en el proceso de mineralización.

Una característica no habitual de la secreción de colágeno e hidroxiapatita por los odontoblastos es la presencia, en las vesículas del aparato Golgi, de precursores filamentosos del colágeno ordenados en forma paralela entre sí. Los gránulos que se suponen que contienen calcio se unen a estos precursores,

CUADRO 16-3 Correlación clínica: caries dentales

La **caries dental** es una enfermedad microbiana infecciosa de los dientes, cuya consecuencia es la destrucción de los tejidos calcificados afectados, o sea, el esmalte, la dentina y el cemento. Las lesiones de la caries suelen ocurrir bajo masas de colonias bacterianas conocidas como "placa dental". La aparición de la caries dental se asocia principalmente con colonias bacterianas de *Streptococcus mutans*, mientras que los lactobacilos se asocian con la progresión activa de la enfermedad. Estas colonias bacterianas metabolizan los hidratos de carbono y producen un ambiente ácido que desmineraliza la estructura dental subyacente. La ingestión frecuente de sacarosa tiene asociación estrecha con el desarrollo de estas colonias bacterianas acidógenas.

Cantidades mínimas de **flúor**, de fuentes tales como el agua potable (de 0,5 ppm a 1,0 ppm es lo óptimo), las pastas dentales e incluso la dieta, pueden mejorar la resistencia a los efectos de las bacterias cariogénicas. El fluor mejora la resistencia al ácido de la estructura dental, actúa como un agente antimicrobiano y promueve la remineralización de las lesiones cariosas pequeñas. La resistencia a la degradación ácida del esmalte se ve facilitada por la sustitución de iones hidroxilo por iones fluoruro en los cristales de hidroxiapatita. Esto disminuye la solubilidad de los cristales adamantinos en el ácido.

El tratamiento de las lesiones cavitadas o "caries dentales" (fig. C16-3.1), incluye la excavación del tejido dental infectado y su reemplazo con los materiales dentales como amalgamas, resinas compuestas y cementos de ionómeros vítreos. La invasión microbiana de la estructura dental puede alcanzar la "pulpa" del diente y provocar una respuesta inflamatoria.

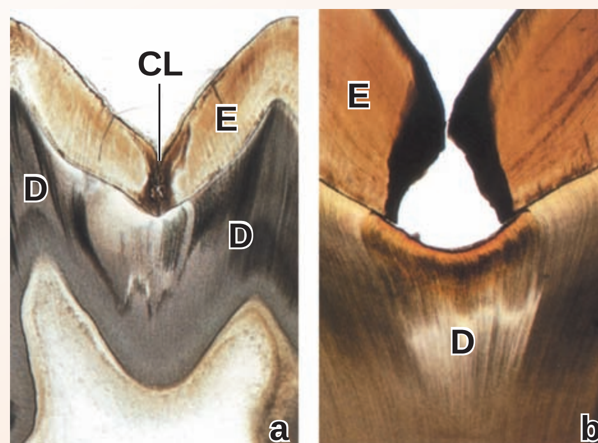


FIGURA C16-3.1 ▲ **Fotomicrografía de caries. a.** Fotomicrografía de un diente preparado por el método de desgaste en el que se ve una lesión de caries *(CL)* que ha perforado todo el espesor del esmalte *(E)* y se ha diseminado lateralmente a la altura de la conexión amelodentinaria. *D*, dentina. **b.** La lesión aquí está más avanzada. El esmalte *(E)* fue socavado y debilitado, por lo que se fracturó y se produjo una cavidad. En este momento, las bacterias pueden invadir y avanzar por los túbulos dentinales expuestos, lo cual genera focos de licuefacción destructiva en la dentina *(D)* y, en última instancia, la exposición de la pulpa. 16 X. (Eveson JW, Scully C. *Color Atlas of Oral Pathology. London: Times Mirror International Publishers*,1995.)

En este caso, en general se recomienda el tratamiento ortodóncico o "tratamiento de conducto", con la posterior colocación de una corona para añadir fuerza a la estructura dental coronal afectada.

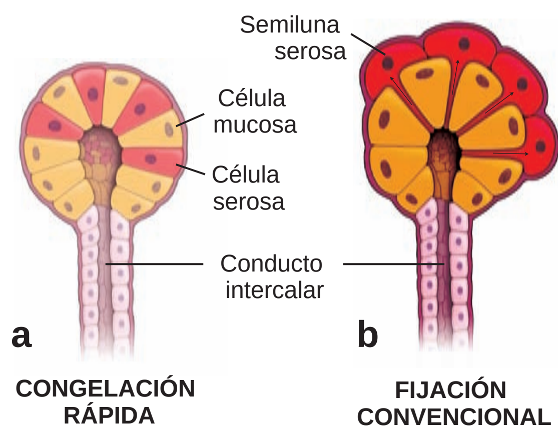


FIGURA 16-23 ▲ Relación entre las células serosas y las células mucosas en el ácino mixto. a. Este dibujo indica la relación entre las células mucosas y serosas como se observa en el microscopio electrónico después de aplicar el método de congelación rápida. Las células serosas se extienden desde la lámina basal hasta la luz del ácino. **b.** En este dibujo, se muestran las células serosas que ocupan la periferia del ácino y forman la denominada semiluna serosa. Esta característica es visible en los preparados de rutina que se fijaron por inmersión. Las células mucosas tumefactas exprimen las células serosas que dejan pequeños restos de citoplasma entre las células mucosas.

dando lugar a estructuras llamadas **cuerpos en ábaco** (fig. 16-18 y 16-19). Los cuerpos en ábaco se van condensando a medida que maduran en gránulos de secreción.

La dentina es producida por los odontoblastos.

La **dentina** es el primer componente mineralizado que aparece en el diente. La dentina más externa, que se conoce como **dentina del manto**, está formada por células subodontoblásticas que producen pequeños haces de fibras de colágeno (fibras de von Korff). Los **odontoblastos** se diferencian a partir de células en la periferia de la papila dental. Las células progenitoras tienen el aspecto de células mesenquimatosas típicas, es decir, que contienen poco citoplasma. Durante su diferenciación en odontoblastos, aumenta el volumen citoplasmático y los orgánulos característicos de las células sintetizadoras de colágeno. Las células forman una capa en la periferia de la papila dental y secretan la matriz orgánica de la dentina, o predentina, en su polo apical (lejos de la papila dental) (fig. 16-20). A medida que aumenta el espesor de la predentina, los odontoblastos se mueven o son desplazados hacia el centro (v. fig. 16-13). Una ola de mineralización sigue a los odontoblastos en retroceso; este producto mineralizado es la dentina. A medida que las células se mueven hacia el centro, los eva-

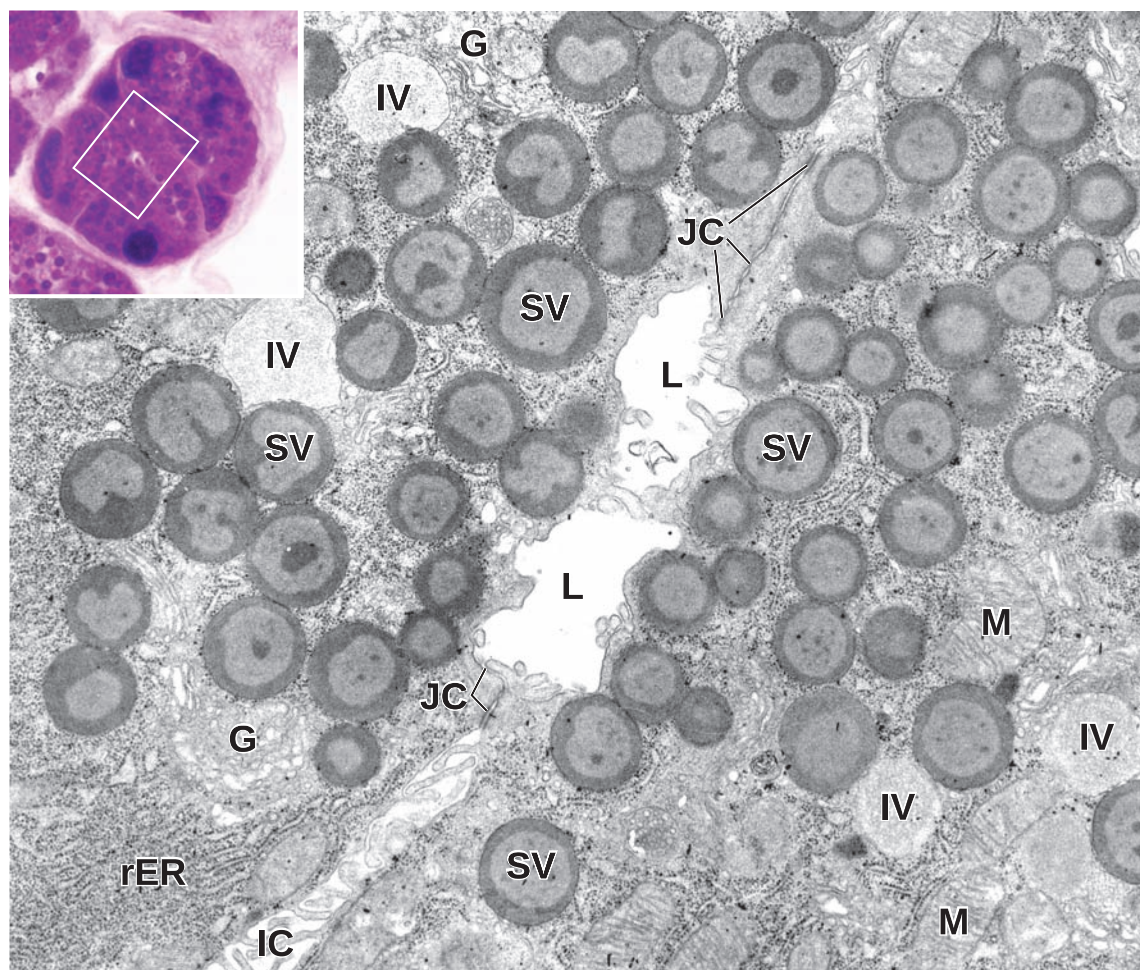


FIGURA 16-24 ▲ Fotomicrografía electrónica de la porción apical de las células serosas de la glándula parótida. Como se indica en el *recuadro* de la fotomicrografía de orientación, sólo las partes apicales de los ácinos serosos de glándula parótida se muestran en esta fotomicrografía electrónica. Las células están polarizadas, con su producto dentro de las vesículas secretoras *(SV)* cerca de la luz *(L)* del ácino. Las células muestran retículo endoplásmico rugoso *(RER)* y varios dictiosomas del aparato de Golgi *(G)*. Las vesículas secretoras inmaduras *(IV)* se ven cerca del aparato de Golgi. En el polo apical de las células hay complejos de unión *(JC)*. El espacio intercelular *(IC)* está dilatado, y en él, se ven siluetas de pliegues laterales seccionados. *M*, mitocondrias. 15 000 X.

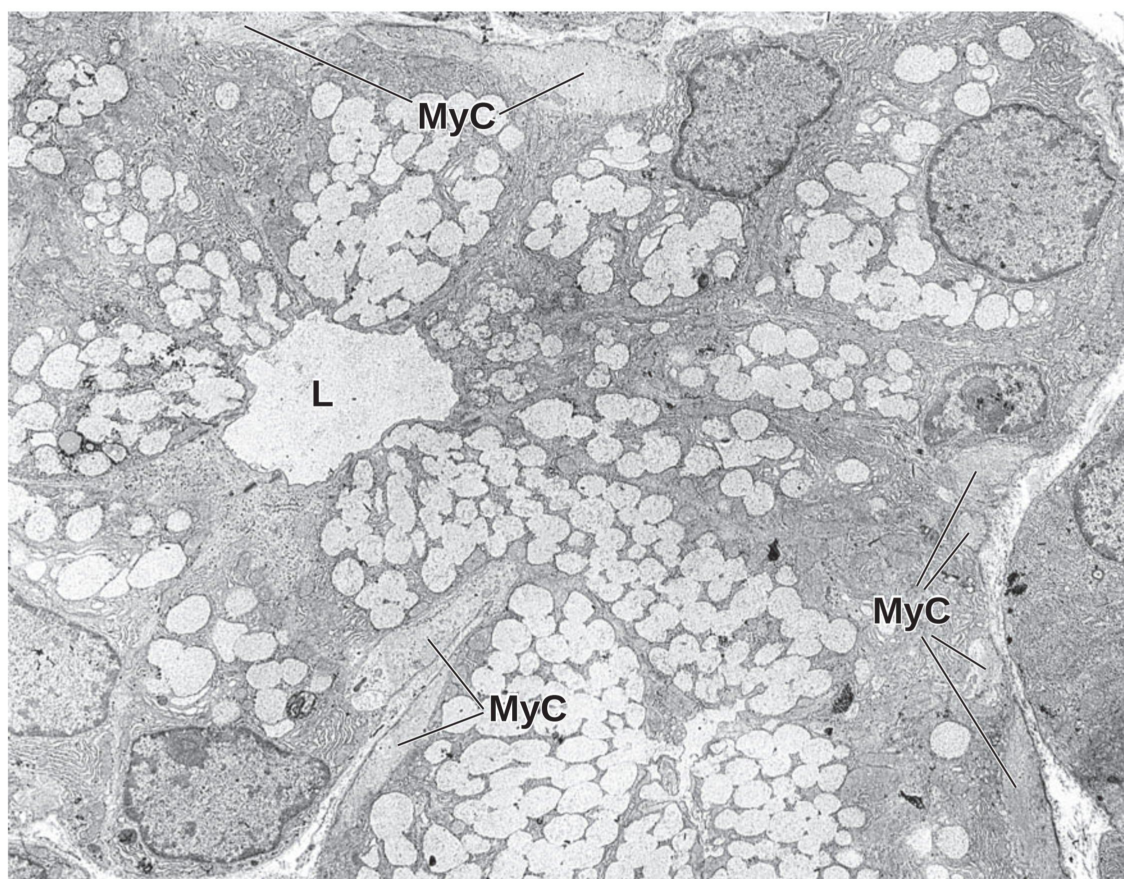


FIGURA 16-25 ▲ Fotomicrografía electrónica de un ácino mucoso visto con poco aumento. Las células mucosas contienen abundantes gránulos de mucinógeno. Muchos de los gránulos han confluido para formar masas irregulares de un tamaño mayor que, en última instancia, se vuelca en la luz *(L)* del ácino. En la periferia del ácino se ven evaginaciones de células mioepiteliales *(MyC)*. 5 000 X.

ginaciones odontoblásticas se alargan; las más largas quedan rodeadas por la dentina mineralizada. En la dentina recién formada, la pared del túbulo dentinal consiste simplemente en los bordes de la matriz mineralizada. Con el tiempo, la dentina que delimita el túbulo dentinal sufre una mineralización mayor; esta vaina más mineralizada se conoce como **dentina peritubular**. El resto de la dentina se llama **dentina intertubular**.

Pulpa dental y cavidad pulpar central (cámara pulpar)

La cavidad pulpar del diente es un compartimento de tejido conjuntivo limitado por la dentina.

La **cavidad pulpar central** es el espacio dentro de un diente que está ocupado por la **pulpa dental**, un tejido conjuntivo laxo con una vascularización extensa e inervado por muchos nervios. La cavidad pulpar adopta la forma general del diente. Los vasos sanguíneos y los nervios entran en la cavidad pulpar por el extremo o vértice (ápex) de la raíz, en un sitio llamado **foramen apical** (las denominaciones *ápex* y *apical* en este contexto, se refieren sólo al extremo angostado de la raíz del diente y no a una superficie luminal [apical], como se utiliza en la descripción de los epitelios de absorción y secreción).

Los vasos sanguíneos y los nervios se extienden hasta la corona del diente, donde forman redes vasculares y nerviosas debajo de la capa de odontoblastos y dentro de ella. Algunas fibras nerviosas desnudas también se introducen en las porciones proximales de los túbulos de la dentina y entran en contacto con las evaginaciones odontoblásticas. Se cree que las evaginaciones odontoblásticas tienen una función transductora al transmitir estímulos de la superficie del diente hasta los nervios de la pulpa dental. En los dientes con más de una cúspide, los **cuernos pulpares** que contienen una gran cantidad de fibras nerviosas se extienden dentro de las cúspides. En los túbulos dentinales se extiende más cantidad de estas fibras que en otros sitios. Dado que la dentina continúa secretándose durante toda la vida, la cavidad pulpar disminuye su volumen según pasan los años.

Tejidos de sostén de los dientes

Los tejidos de sostén de los dientes comprenden el hueso alveolar de los procesos alveolares del maxilar y de la mandíbula, el periodonto y la encía.

Los procesos alveolares del maxilar y de la mandíbula contienen las fositas o alvéolos para las raíces dentales.

El **hueso alveolar propiamente dicho**, una capa delgada de hueso compacto, forma la pared del alvéolo (v. fig. 16-8) y es el hueso al cual se fija el periodonto. El resto del proceso alveolar consiste en tejido óseo de sostén.

La superficie del hueso alveolar propiamente dicho suele exhibir regiones de resorción ósea y de depósito de tejido óseo, en particular cuando un diente está experimentando movimiento (fig. 16-21). La **enfermedad periodontal** suele conducir a la destrucción del hueso alveolar, al igual que ocu-

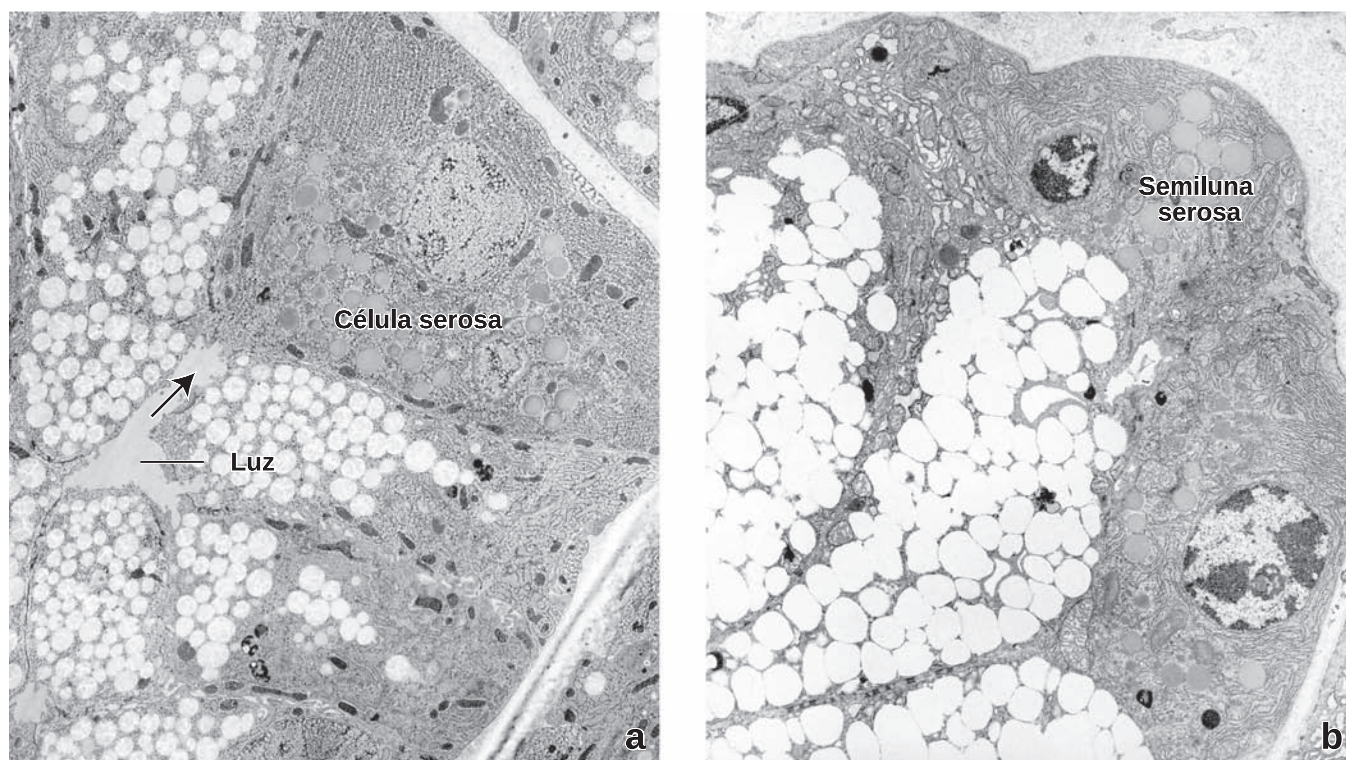


FIGURA 16-26 ▲ Fotomicrografías electrónicas de ácinos mixtos. a. Esta fotomicrografía electrónica de bajo aumento de la glándula sublingual, preparada por enfriamiento rápido en un método de congelación-sustitución, muestra la disposición de las células dentro en un solo ácino. Las células mucosas tienen gránulos de mucinógeno redondos bien conservados. Las células mucosas y serosas están alineadas para rodear la luz del ácino. No se ven semilunas serosas. 6 000 X. **b.** Fotomicrografía electrónica de la glándula sublingual sometida a una fijación tradicional en formaldehído. Deben notarse la expansión y confluencias considerables de los gránulos de mucinógeno y la formación de una semiluna serosa. 15 000 X. (Gentileza del Dr. Shohei Yamashina).

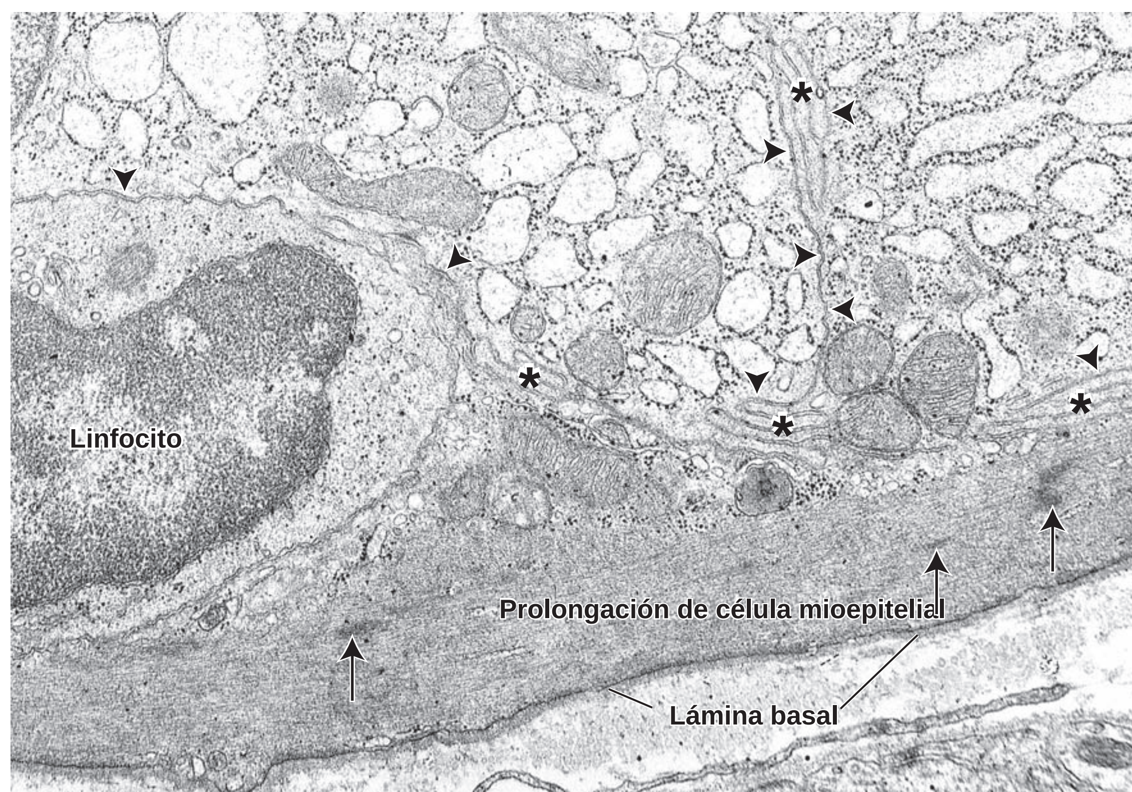


FIGURA 16-27 ▲ Fotomicrografía electrónica de la porción basal de un ácino. Esta fotomicrografía electrónica muestra la porción basal de dos células secretoras de una glándula submandibular. También se ve una prolongación de una célula mioepitelial. Debe notarse que la prolongación de la célula mioepitelial está ubicada del lado epitelial de la lámina basal. El citoplasma de la célula mioepitelial contiene filamentos contráctiles y densidades *(flechas)* similares a las que se ven en las células musculares lisas. La célula de la *izquierda* que tiene un núcleo pequeño es un linfocito. Dado que ha emigrado a través de la lámina basal, también está dentro del compartimento epitelial. *Puntas de flecha,* límites celulares; *asteriscos*, pliegues basolaterales. 15 000 X.

rre cuando hay falta de oclusión funcional de un diente con su diente opuesto normal.

El **periodonto** es el tejido conjuntivo fibroso que une el diente al hueso contiguo. Este ligamento también es llamado **membrana periodóntica**, pero ninguno de los términos describe su estructura y función en forma adecuada. El **periodonto** interviene en lo siguiente:

- Adhesión (fijación) dental
- Sostén dental
- Remodelación ósea (durante el movimiento de un diente)
- Propiocepción
- Erupción dental

Un corte histológico del periodonto permite comprobar que tiene regiones de tejido conjuntivo denso y laxo. El tejido conjuntivo denso contiene fibras de colágeno y fibroblastos alargados paralelos al eje longitudinal de las fibras de colágeno. Se cree que los fibroblastos avanzan y retroceden, dejando una estela de fibras de colágeno. Los fibroblastos periodónticos también contienen fibrillas de colágeno fagocitadas, que son digeridas por las enzimas hidrolíticas de los lisosomas citoplasmáticos. Estas observaciones indican que los fibroblastos no sólo producen fibrillas de colágeno sino que también las reabsorben, de manera que se ajustan continuamente a las exigencias de la tensión y el movimiento dental.

El tejido conjuntivo laxo en el periodonto contiene vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas. Además de fibroblastos y fibras de colágeno finas, el periodonto también contiene **fibras de oxitalán** finas y de disposición longitudinal. Están unidas a los huesos o al cemento en cada extremo. Algunas parece que están asociadas con la adventicia de los vasos sanguíneos.

La encía es una parte de la mucosa bucal que se adhiere a los dientes y al hueso alveolar.

La **encía** es una parte especializada de la mucosa bucal que rodea el cuello de los dientes. Está adherida con firmeza a los dientes y al tejido óseo alveolar subyacente. Un diagrama idealizado de la encía se presenta en la figura 16-21. La encía se compone de dos partes:

- **Mucosa gingival**, que es un sinónimo de la mucosa masticatoria ya comentada.
- **Epitelio de fijación**, o **epitelio de unión**, que se adhiere firmemente al diente. Este epitelio secreta un material de tipo lámina basal que se adhiere con firmeza a la superficie del diente. Después, las células se fijan a este material a través de hemidesmosomas. La lámina basal y los hemidesmosomas se denominan en conjunto **fijación epitelial**. En las personas jóvenes, esta fijación realiza sobre el esmalte; en las personas mayores, en quienes la erupción dental pasiva y el retroceso gingival exponen las raíces, la fijación ocurre sobre el cemento.

Por encima de la fijación epitelial al diente, una hendidura superficial llamada **surco gingival** se alinea con el **epitelio crevicular**, que es continuo con el **epitelio de fijación**. El término **periodonto** se refiere a todos los tejidos que intervienen en la fijación de un diente a la mandíbula y al maxilar. Estos comprenden el epitelio crevicular y de fijación, el cemento, el ligamento periodontal y el hueso alveolar.



GLÁNDULAS SALIVALES

Las glándulas salivales mayores son órganos pares con conductos extremos largos que desembocan en la cavidad bucal.

Las **glándulas salivales mayores,** como ya se mencionó, son la parótida, la submandibular y la sublingual. Las glándulas parótidas y submandibulares en realidad están ubicadas fuera de la cavidad bucal; sus secreciones alcanzan la cavidad a través de conductos. La **glándula parótida** es subcutánea, está situada por debajo y por delante del oído externo en el espacio entre la rama de la mandíbula y la apófisis estiloides del hueso temporal. La **glándula submandibular** se encuentra bajo el piso de la boca, en el triángulo submandibular del cuello. La **glándula sublingual** se encuentra en el piso de la boca por delante de la glándula submandibular.

Las **glándulas salivales menores** se encuentran en la submucosa de las diferentes partes de la cavidad bucal. Comprenden las **glándulas linguales, labiales, bucales, molares y palatinas**.

Cada glándula salival se origina del epitelio embrionario de la cavidad bucal. Al principio, la glándula toma la forma de un cordón celular que prolifera hacia el interior del mesénquima. La proliferación de las células epiteliales produce al final cordones muy ramificados con extremos bulbosos. La degeneración de las células más internas de los cordones y de los extremos bulbosos conduce a su canalización. Los cordones se convierten en conductos y los extremos bulbosos se convierten en **adenómeros glandulares**.

Adenómeros glandulares

Los adenómeros o porciones secretoras se organizan en lobulillos.

Las glándulas salivales mayores están rodeadas por una cápsula de tejido conjuntivo de densidad moderada, de la cual parten tabiques que dividen las porciones secretoras de la glándula en lóbulos y lobulillos. El tabique contiene los vasos sanguíneos de mayor calibre y conductos excretores. El tejido conjuntivo asociado con los grupos de adenómeros se mezcla imperceptiblemente con el tejido conjuntivo laxo circundante. Las glándulas salivales menores no tienen cápsula.

En el tejido conjuntivo que rodea los adenómeros de las glándulas salivales mayores y menores hay una abundancia de linfocitos y plasmocitos. Su importancia en la secreción de anticuerpos salivales se comenta más adelante.

Los adenómeros son de tres tipos: serosos, mucosos y mixtos.

La unidad básica de secreción de las glándulas salivales, la **sialona**, consiste en el adenómero llamado ácino, el conducto intercalar y el conducto excretor (fig. 16-22). El ácino es un saco ciego compuesto por células secretoras. El término ácino (lat, baya o uva) se refiere a la unidad de secreción de las glándulas salivales. Los ácinos de las glándulas salivales contienen **células serosas** (secretoras de proteínas), **células mucosas** (secretoras de mucina) o ambas. La frecuencia relativa de los tres tipos de ácinos es una característica importante por la cual se distinguen las glándulas salivales mayores.

Por lo tanto, se describen tres tipos de ácinos:

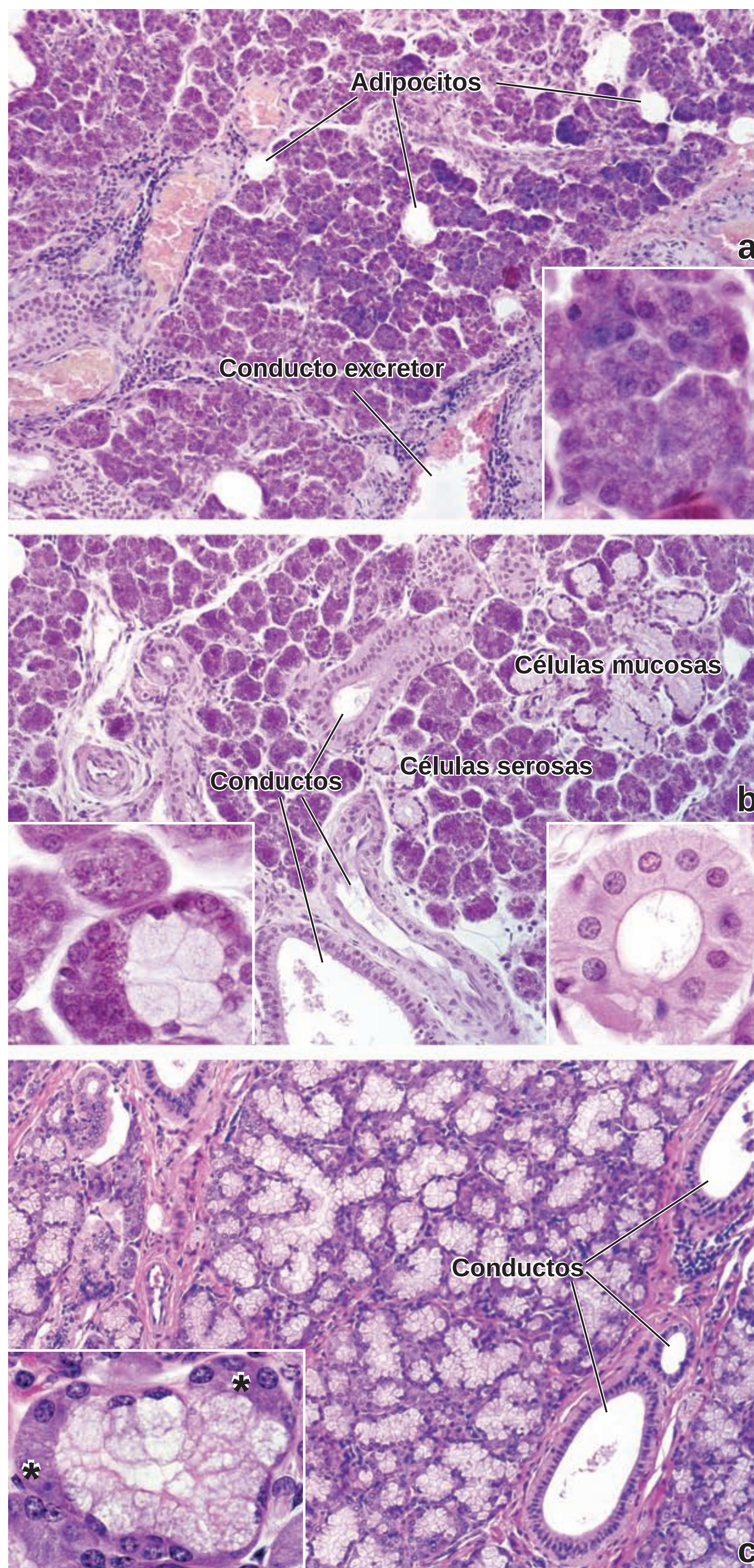


FIGURA 16-28 ▲ Fotomicrografías de las tres glándulas salivales mayores. a. La glándula parótida en el ser humano está compuesta en su totalidad por ácinos serosos y sus conductos excretores. Es normal que también haya adipocitos distribuidos a lo largo de la glándula. En la parte inferior de la imagen se ve un conducto excretor dentro de un tabique de tejido conjuntivo. 120 X. **Recuadro.** Más aumento de las células serosas de los ácinos. 320 X**. b.** Las glándulas submandibulares poseen ácinos tanto serosos como mucosos. En los seres humanos predominan los componentes serosos. Los ácinos mucosos se distinguen fácilmente con este bajo aumento debido a su tinción pálida. El resto del campo se compone, en gran parte, de los ácinos serosos. Varios conductos, excretores, estriados e intercalares, se ven en el campo. 120 X. **Recuadro izquierdo.** Más aumento de un ácino con una semiluna serosa que rodea las células secretoras de mucosa. 360 X. **Recuadro derecho.** Más aumento de un conducto estriado. Estos conductos tienen un epitelio cilíndrico con estrías basales visibles. 320 X. **c**. La glándula sublingual también tiene elementos serosos y mucosos. Aquí, predominan los ácinos mucosos. Los ácinos mucosos son visibles debido a su tinción pálida. La inspección minuciosa de la ácinos mucosos con este aumento relativamente bajo revela que no son estructuras esferoidales sino, más bien, estructuras alargadas o tubulares con ramificaciones. Así, el ácino es bastante grande y no suele verse completo en el plano de un solo corte. Los conductos de la glándula sublingual que aparecen con más frecuencia en un corte son los conductos interlobulillares. 120 X. **Recuadro.** El componente seroso de la glándula consiste principalmente en semilunas (*asteriscos*), que son artefactos de fijación convencional. 320 X.

- **Ácinos serosos**, que contienen sólo células serosas y, en general, son esferoidales.
- **Ácinos mucosos**, que contienen sólo células mucosas y suelen ser más tubulares.
- **Ácinos mixtos**, que contienen tanto células serosas como células mucosas. En los preparados de rutina teñidos con H&E, los ácinos mucosos tienen un casquete de células serosas que se cree que secretan su producto hacia el espacio intercelular tortuoso entre las células mucosas. Debido a su aspecto en los cortes histológicos, estos casquetes reciben el nombre de **semilunas serosas**.

Las semilunas serosas son artefactos del método de fijación tradicional.

TABLA 16-1 Composición de la saliva no estimulada

Componentes orgánicos	Media (mg/ml)
Proteína	220,0
Amilasa	38,0
Mucina	2,7
Muramidasa (lisozima)	22,0
Lactoferrina	0,03
Marcadores de grupo ABO	0,005
EGF	3,4
sIgA	19,0
IgA	1,4
IgM	0,2
Glucosa	1,0
Urea	20,0
Ácido úrico	1,5
Creatinina	0,1
Colesterol	8,0
AMPc	7,0
Componentes inorgánicos	
Sodio	15,0
Potasio	80,0
Tiocinato	
Fumadores	9,0
No fumadores	2,0
Calcio	5,8
Fosfato	16,8
Cloro	5,0
Flúor	Vestigios (según lo incorporado)

AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; *EGF*, factor de crecimiento epitelial; *Ig*, inmunoglobulina; *sIgA*, IgA secretora.

Modificado de Jenkins GN. T*he Physiology and Biochemistry of the Mouth*, 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1978.

Como ya se mencionó, cada ácino mixto, como los encontrados en la glándula sublingual y submandibular, contiene células serosas y mucosas. En los preparados de rutina para las microscopias óptica y electrónica, las células serosas tradicionalmente se consideraron como las estructuras que forman la semiluna. Estudios recientes de microscopia electrónica, contradicen ahora esta interpretación clásica de la semiluna. El enfriamiento rápido del tejido en nitrógeno líquido, como parte de una congelación-sustitución con tetróxido de osmio en acetona fría, permite comprobar que tanto las **células mucosas** como las serosas están alineadas en la misma hilera para rodear la luz de los ácinos secretores. No hay semiluna serosa. En los cortes de la misma muestra realizados por el método convencional se observan células mucosas tumefactas con gránulos secretores agrandados. Las células serosas forman semilunas típicas y están situadas en la región periférica del ácino con delgadas evaginaciones citoplasmáticas interpuestas entre las células mucosas. Estos hallazgos indican que la semiluna observada con el microscopio óptico o electrónico es un **artefacto del método de fijación convencional** (fig. 16-23). El proceso de formación las semilunas se explica por la expansión del mucinógeno, un componente principal de los gránulos secretores, durante la fijación de rutina. Esta expansión aumenta el volumen de las células mucosas y desplaza las células serosas de su posición original, con lo cual se crea el efecto semilunar. Un fenómeno similar se ve a veces en la mucosa intestinal, en el que las células caliciformes tumefactas desplazan las células absortivas contiguas.

Las células serosas son células secretoras de proteínas.

Las **células serosas** tienen una forma piramidal, con una superficie basal bastante amplia que está en contacto con la lámina basal y una superficie apical reducida que da hacia la luz de los ácinos. Contienen una gran cantidad de RER, ribosomas libres, un aparato de Golgi prominente y muchos gránulos de secreción esferoidales (fig. 16-24). Como en la mayoría de las células secretoras de proteínas que almacenan sus secreciones en **gránulos de cimógeno**, los gránulos se hallan en el citoplasma apical.

La mayor parte de los orgánulos restantes se encuentra en el citoplasma basal o perinuclear. En los cortes teñidos con H&E, el citoplasma basal de las células serosas se tiñe con hematoxilina debido al RER y a los ribosomas libres, mientras que la región apical se tiñe con eosina, en gran parte debido a los gránulos de secreción.

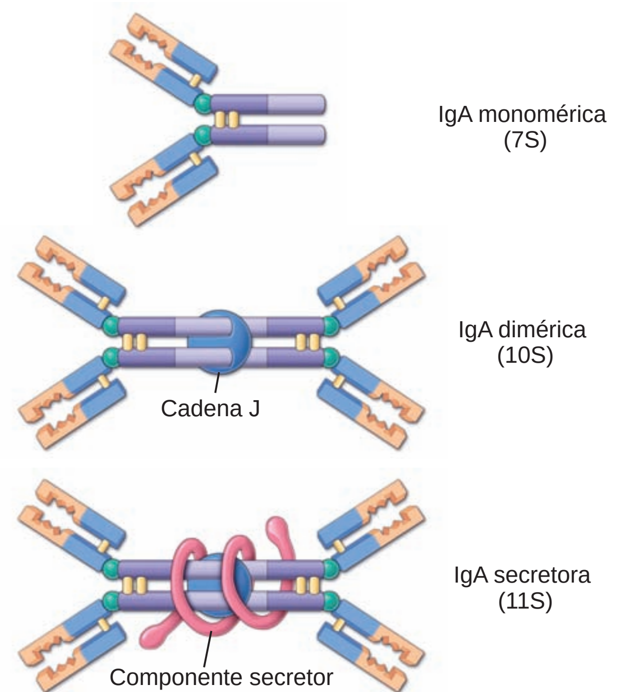


FIGURA 16-29 ▲ Diagrama de las diferentes formas de la inmunoglobulina A (IgA). Este diagrama muestra el monómero de IgA *(arriba)*. El dímero de IgA es un producto del plasmocito y contiene una cadena J *(J)* que conecta dos monómeros *(centro)*. El componente secretor *(SC)*, un producto de la escisión proteolítica del pIgR, se añade al dímero para formar la IgA secretora *(sIgA; abajo)*.

CUADRO 16-4 Correlación clínica: tumores de las glándulas salivales

Los **tumores de las glándulas salivales** por lo general se producen en las glándulas salivales mayores (parótida, submandibular y sublingual); sin embargo, un pequeño porcentaje se produce en las glándulas menores ubicadas dentro de la mucosa bucal, el paladar, la úvula, el piso de la boca, la lengua, la faringe, la laringe y los senos paranasales. Alrededor del 80 % de los tumores de las glándulas salivales son benignos. La mayoría se originan en la glándula parótida (fig. C16-4.1a). El paladar es el sitio más común de tumores de glándulas salivales menores.

El tumor benigno más frecuente es el **adenoma pleomorfo**, que corresponde al 65 % de todos los tumores de las glándulas salivales. Se caracteriza por tejido epitelial que contiene células ductales y mioepiteliales entremezcladas con áreas que tienen el aspecto de la sustancia fundamental de los tejidos conjuntivos (p. ej., la del cartílago). Estos tejidos símil conjuntivos son producidos por las células mioepiteliales (fig. C16-4.1b).

La mayoría de los pacientes con tumores benignos presentan una tumefacción indolora de la glándula afectada. Dado el compromiso nervioso, también aparecen signos como entumecimiento o debilidad de los músculos inervados. Por ejemplo, la parálisis de los músculos faciales o el dolor facial persistente pueden estar presente en algunas personas con tumores parotídeos.

El tratamiento más común es la extirpación quirúrgica del tumor. Para los tumores de la glándula parótida, es necesaria una parotidectomía total (extirpación de la glándula parótida). Cuando el tumor es cáncer, también se aplica radioterapia posoperatoria. Las complicaciones del tratamiento quirúrgico de tumores de la glándula parótida, comprenden la disfunción del nervio facial y el síndrome de Frey (*también llamado síndrome auriculotemporal*).

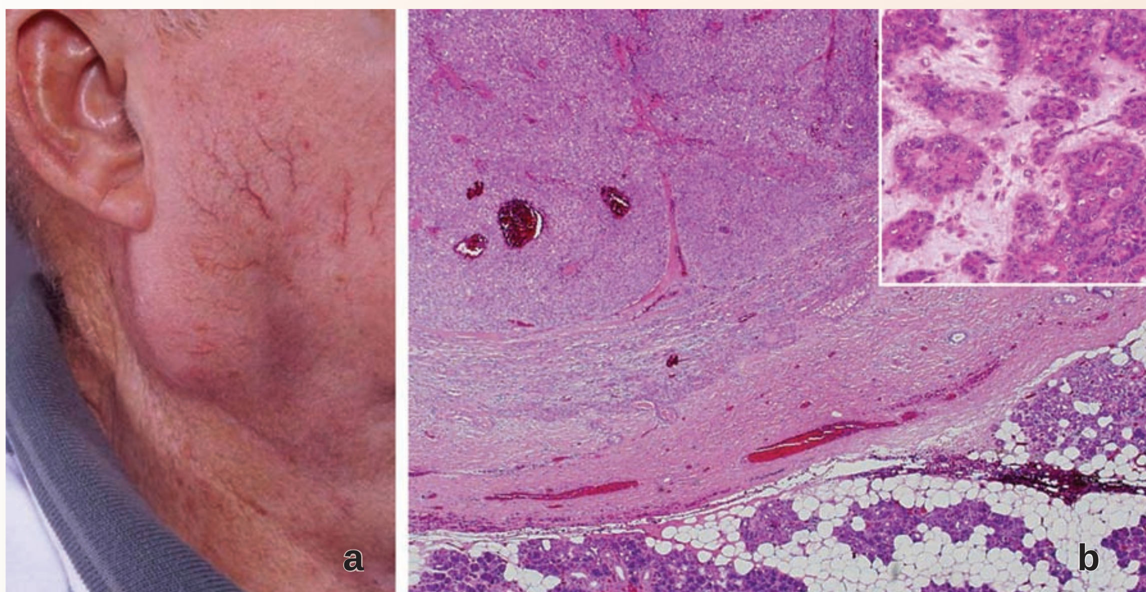


FIGURA C16-4.1 ▲ Adenoma pleomorfo de la glándula parótida. a. Esta fotografía muestra un paciente con una masa parótida ubicada cerca del ángulo de la mandíbula. **b.** Esta fotomicrografía de bajo aumento muestra las características de un adenoma pleomorfo. (Gentileza del Dr. Kerry D. Olsen). Debe notarse que el tejido normal de la parótida (regiones basófilas teñidas en la *parte inferior*) se separa por la cápsula fibrosa de un nódulo que contiene tejido de aspecto conjuntivo parecido a la matriz extracelular del cartílago. 40 X. El detalle de más aumento muestra un nido de células neoplásicas separadas por un estroma menos eosinófilo que se asemeja a la matriz extracelular del cartílago hialino. 200 X. (Gentileza del Dr. Joaquín J. García).

Cuando se examina con el microscopio electrónico de transmisión (MET), la base de la célula serosa puede exhibir repliegues de la membrana plasmática basal y pliegues basolaterales en forma de evaginaciones, que se interdigitan con evaginaciones similares de células contiguas. Las células serosas se unen cerca de su superficie apical a células vecinas por complejos de unión del ácino (v. fig. 16-24).

Las células mucosas son células secretoras de mucinas.

Al igual que en otros epitelios mucosecretores, las **células mucosas** de los ácinos salivales mucosos tienen actividad cíclica. Durante parte del ciclo, la mucosa se sintetiza y se almacena dentro de la célula en forma de **gránulos de mucinógeno.** Cuando se elimina el producto, después de la estimulación hormonal y nerviosa, la célula comienza a resintetizar la mucosa. Después de que ha eliminado la mayor parte o la totalidad de los gránulos mucinógenos, es difícil de distinguir la célula mucosa de una célula serosa inactiva. Sin embargo,

las células mucosas contienen una gran cantidad de gránulos de mucinógeno en su citoplasma apical y, debido a que el mucinógeno se pierde en los cortes de parafina teñidos con H&E, la porción apical de la célula suele aparecer vacía. En los preparados para el MET, el RER, las mitocondrias y otros componentes se ven sobre todo en la porción basal de la célula; esta porción de la célula también contiene el núcleo, que suele estar aplanado contra la membrana plasmática basal (fig. 16-25). En los preparados realizados con el método de congelación rápida (fig. 16-26), las células aparecen redondeadas y con una separación clara entre unas y otras. Los núcleos son esferoidales y se ubican en el centro de la célula. La porción apical de la célula mucosa contiene abundantes gránulos de mucinógeno y un gran aparato de Golgi, en el que se añaden grandes cantidades de hidratos de carbono a una base de proteínas para sintetizar la glucoproteína de la mucina. Las células mucosas poseen complejos de unión apicales, idénticos a los que se observan entre las células serosas.

Las células mioepiteliales son células contráctiles que abrazan la región basal de las células secretoras del ácino.

Las **células mioepiteliales** son células contráctiles con muchas evaginaciones. Están ubicadas entre la membrana plasmática basal de las células epiteliales y la lámina basal del epitelio (fig. 16-27). Las células mioepiteliales también están bajo las células de la porción proximal del sistema de conductos. En ambos sitios, las células mioepiteliales son fundamentales para impulsar productos de secreción hacia el conducto excretor. Las células mioepiteliales a veces son difíciles de identificar en los cortes teñidos con H&E. El núcleo de la célula con frecuencia aparece como una pequeña silueta redondeada cerca de la membrana basal. Los filamentos contráctiles se tiñen con eosina y a veces se reconocen como una delgada banda eosinófila contigua a la membrana basal.

Conductos excretores

La luz del ácino salival es continua con la del **sistema de conductos**, que puede tener hasta tres segmentos secuenciales, a saber:

- **Conducto intercalar**, que parte del ácino.
- **Conducto estriado**, denominado así porque tienen "estriaciones" que corresponden a repliegues de la membrana plasmática basal de las células cilíndricas del epitelio que forma el conducto.
- **Conductos excretores**, que son los conductos mayores que desembocan en la cavidad bucal.

El grado de desarrollo de los conductos intercalares y de los conductos estriados varía según la índole de la secreción acinosa (v. fig. 16-22). Las glándulas serosas tienen conductos intercalares y conductos estriados bien desarrollados, que modifican la secreción serosa por absorción de componentes específicos y secreción de componentes adicionales para formar el producto final. Las glándulas mucosas, en las cuales la secreción no se modifica, poseen conductos intercalares muy poco desarrollados que pueden no ser reconocibles en los cortes teñidos con H&E. Además, éstas glándulas no exhiben conductos estriados.

Los conductos intercalares están ubicados entre un ácino y un conducto de mayor calibre.

Los conductos intercalares están revestidos por epitelio simple cúbico que no suele poseer ninguna característica distintiva indicadora de una función que no sea la de conducir la secreción. Sin embargo, las células de conductos intercalares poseen actividad de anhidrasa carbónica. Las glándulas secretoras de serosa y las glándulas mixtas, han demostrado que:

- **Secretan HCO_3^-** hacia el producto de los ácinos.
- **Absorben Cl^-** del producto de los ácinos.

Como ya se mencionó, los conductos intercalares son más prominentes en las glándulas salivales que producen una secreción serosa acuosa. En las glándulas salivales mucosas, los conductos intercalares, cuando están presentes, son cortos y difíciles de identificar.

Las células del conducto estriado tienen muchos repliegues en su membrana plasmática basal.

Los **conductos estriados** están revestidos por epitelio simple cúbico que se convierte en cilíndrico conforme se aproxima al conducto excretor. Los repliegues de la membrana plasmática basal se ven como "estriaciones" en los cortes histológicos. En estos repliegues hay mitocondrias alargadas que se orientan en sentido perpendicular a la base celular. Los repliegues basales asociados con mitocondrias alargadas son una especialización morfológica está relacionada con la reabsorción de líquidos y electrolitos. Las células de los conductos estriados también tienen abundantes pliegues basolaterales interdigitados con los de las células contiguas. El núcleo normalmente ocupa una ubicación central (en lugar de basal) en la célula. Los conductos estriados son los sitios de:

- **Reabsorción de Na^+** desde la secreción primaria.
- **Secreción de K^+ y HCO_3^-** hacia el producto glandular.

Se reabsorbe más Na^+ que el K^+ que se secreta, por lo que la secreción se vuelve hipotónica. Cuando la secreción es muy rápida, en la saliva definitiva aparece más Na^+ y menos K^+ porque los sistemas de reabsorción y secreción secundaria no pueden mantener el ritmo de la secreción primaria. Por lo tanto, la saliva puede llegar a tornarse isotónica o hipertónica.

El diámetro de los conductos estriados con frecuencia supera el de los ácinos secretores. Los conductos estriados están ubicados en el parénquima de las glándulas (son **conductos intralobulillares**), pero pueden estar rodeados por una pequeña cantidad de tejido conjuntivo en la que los vasos sanguíneos y los nervios están orientados en sentido paralelo al eje longitudinal del conducto.

Los conductos excretores transcurren en el tejido conjuntivo interlobulillar e interlobular.

Los **conductos excretores** constituyen los principales conductos de cada una de las glándulas de mayor calibre y por último desembocan en la cavidad bucal. El epitelio de los pequeños conductos excretores es simple cúbico. Cambia en forma gradual a seudostratificado cilíndrico o estratificado cúbico. A medida que el diámetro del conducto aumenta, con frecuencia se ve un epitelio cilíndrico estratificado, y conforme se acerca a la cavidad bucal, puede haber un epitelio estratificado plano. El conducto parotídeo (conducto de Stensen) y el conducto submandibular (conducto de Wharton) transcurren en el tejido conjuntivo de la cara y el cuello,

respectivamente, a una cierta distancia de la glándula antes de penetrar en la mucosa bucal.

Glándulas salivales mayores

Glándula parótida

Las glándulas parótidas son completamente serosas.

Las **glándulas parótidas** serosas pares son las más grandes de las glándulas salivales mayores. El conducto parotídeo de la glándula, que se encuentra por debajo y por delante del oído, desemboca en la cavidad bucal frente al segundo molar superior. Las unidades secretoras en las parótidas son serosas y rodean muchos conductos intercalares largos y estrechos. Los conductos estriados son grandes y bien visibles (fig. 16-28a). En la glándula parótida suele haber una gran cantidad de tejido adiposo; ésta es una de sus características distintivas (lámina 52, pág. 612). El nervio facial (nervio craneal VII) atraviesa la glándula parótida; los cortes transversales de este nervio se pueden encontrar en los preparados de rutina teñidos con H&E de la glándula y son útiles en la identificación de la parótida. Las paperas, una infección vírica de la glándula parótida, puede dañar el nervio facial.

Glándula submandibular

Las submandibulares son glándulas mixtas que en los seres humanos están compuestas principalmente por ácinos serosos.

Las **glándulas submandibulares**, que son órganos pares más o menos grandes, están ubicadas debajo de cada lado del piso de la boca, cerca de la mandíbula. De cada glándula, parte un conducto que describe un trayecto oblicuo hacia adelante hasta una papila situada en el piso de la boca, justo lateral con respecto al frenillo de la lengua. Entre los ácinos serosos predominantes, suelen aparecer algunos ácinos mucosos coronados por semilunas serosas. Los conductos intercalares son menos abundantes que en la glándula parótida (fig. 16-28b y lámina 51, pág. 610).

Glándula sublingual

Las glándulas sublinguales son pequeñas glándulas mixtas, que en los seres humanos, están formadas principalmente por ácinos mucosos.

Las **glándulas sublinguales,** que son las más pequeñas de las glándulas salivales mayores pares, se encuentran en el piso de la boca, anteriores con respecto a las glándulas submandibulares. Sus múltiples conductos sublinguales pequeños desembocan en el conducto submandibular y también en forma independiente sobre el piso de la boca. Algunos de los ácinos de predominio mucoso poseen semilunas serosas, pero es muy raro hallar ácinos serosos puros (fig. 16-28c y lámina 53, pág. 614). Los conductos intercalares y estriados son cortos, difíciles de localizar y a veces inexistentes. Las unidades secretoras mucosas serían más tubulares que acinosas.

Saliva

La saliva comprende las secreciones combinadas de todas las glándulas salivales mayores y menores.

La mayor parte de la **saliva** es producida por las glándulas salivales. Una cantidad más pequeña proviene del surco gingival, de las criptas amigdalinas y de la trasudación general desde el revestimiento epitelial de la cavidad bucal. Una de las características singulares de la saliva es el volumen grande y variable que se produce. El volumen de saliva (por peso de tejido glandular) excede el de otras secreciones digestivas hasta en 40 veces. El gran volumen de saliva producida, sin duda, está relacionado con sus muchas funciones, de las cuales sólo algunas tienen que ver con la digestión.

La saliva cumple funciones protectoras y digestivas.

Las glándulas salivales producen alrededor de 1 200 ml de saliva por día. La **saliva** tiene muchas funciones relacionadas con actividades metabólicas y no metabólicas; entre ellas:

- Humedecer la mucosa bucal.
- Humedecer los alimentos secos para contribuir a la deglución.
- Proveer un medio para los alimentos disueltos y en suspensión que estimulan químicamente los corpúsculos gustativos.
- Amortiguar el contenido de la cavidad bucal a causa de su gran concentración de iones bicarbonato.
- Digerir hidratos de carbono por la acción de la enzima digestiva α-amilasa que rompe los enlaces glucosídicos 1 a 4 y continúa su acción hasta llegar al estómago.
- Controlar la flora bacteriana de la cavidad bucal a través de la acción de la lisozima (muramidasa), una enzima que degrada el ácido murámico en ciertas bacterias (p. ej. estafilococos).

La composición singular de la saliva se reseña en la tabla 16-1.

La saliva es una fuente de iones calcio y fosfato indispensables para el desarrollo y el mantenimiento normales de los dientes.

El calcio y el fosfato en la saliva son esenciales para la mineralización de los dientes que recién hacen erupción y para la reparación de las lesiones precursoras de caries en los dientes erupcionados. Además, la saliva cumple muchas otras funciones en la protección de los dientes. Las proteínas en la saliva revisten los dientes con una cubierta protectora llamada la **película adquirida**. Los anticuerpos y otros agentes antibacterianos retrasan la acción bacteriana que, de otro modo, provocarían caries. Los pacientes cuyas glándulas salivales son irradiadas, como puede ocurrir en el tratamiento de tumores de las glándulas salivales, dejan de producir cantidades normales de saliva; estos pacientes suelen desarrollar caries generalizadas. Los fármacos anticolinérgicos que se usan para tratar algunas cardiopatías, también reducen mucho la secreción salival, lo que conduce a la formación de **caries dentales.**

La saliva tiene funciones inmunitarias.

Como ya se mencionó, la saliva contiene anticuerpos, la **inmunoglobulina A (IgA)** salival. La IgA es sintetizada por las células plasmáticas en el tejido conjuntivo que rodea los ácinos secretores de las glándulas salivales y se libera en su forma tanto dimérica como monomérica hacia la matriz conjuntiva (fig. 16-29). Las células de las glándulas salivales sintetizan

una **proteína del receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR)** que se inserta en la membrana plasmática basal, donde actúa como un receptor para la IgA dimérica.

Cuando la IgA dimérica se une al receptor, el **complejo pIgR-dIgA** sufre endocitosis mediada por receptores y se transporta a través de la célula acinosa hacia la membrana plasmática apical. Aquí, el pIgR se escinde proteolíticamente y la porción extracelular del receptor que está unida a la dIgA se libera hacia la luz en forma de **IgA secretora (sIgA)**. Este proceso de síntesis y secreción de IgA es, en esencia, idéntico al que se produce en las partes más distales del tubo digestivo, donde la sIgA se transporta a través del epitelio cilíndrico absortivo del intestino delgado y del colon (v. pág. 643).

La saliva contiene agua, proteínas diversas y electrolitos.

La saliva contiene sobre todo agua, proteínas y glucoproteínas (enzimas y anticuerpos) y electrolitos. Tiene una alta concentración de potasio, que es alrededor de siete veces mayor que la de la sangre; una concentración de sodio de aproximadamente la décima parte de la sangre; una concentración de bicarbonato casi tres veces mayor que la de la sangre y cantidades importantes de calcio, fósforo, cloro, tiocianato y urea. Sus principales enzimas son la lisozima y la α-amilasa (v. tabla 16-1).



Puntos esenciales

Sistema digestivo I: cavidad bucal y estructuras asociadas

GENERALIDADES DEL SISTEMA DIGESTIVO

- El **sistema digestivo** está formado por el **tubo digestivo**, sus órganos asociados (lengua, dientes) y las glándulas exocrinas (glándulas salivales, hígado, páncreas).
- Las principales funciones del sistema digestivo son el transporte de agua y alimentos ingeridos a través del tubo digestivo; secreción de líquidos, electrolitos y enzimas digestivas; digestión y absorción de productos digeridos y excreción de los restos no digeridos.
- Debido a que la luz del tubo digestivo corresponde al exterior del cuerpo, desde los puntos de vista físico y funcional, la **mucosa** digestiva (revestimiento del sistema digestivo) es responsable de proveer protección inmunitaria y actúa como una barrera entre la luz y el medio ambiente interno del cuerpo.

CAVIDAD BUCAL

- La **cavidad bucal** comprende la boca, que incluye la lengua, los dientes y sus estructuras de soporte; las glándulas salivales mayores y menores y las amígdalas.
- La **mucosa bucal** tapiza la cavidad bucal. Según su ubicación, se divide en **mucosa masticatoria** (encía y el paladar duro), que es un epitelio estratificado plano cornificado o paracornificado; **mucosa de revestimiento** (partes de la cavidad bucal, con excepción del dorso de la lengua), que es un epitelio plano estratificado sin estrato córneo y **mucosa especializada** (superficie dorsal de la lengua), que contiene papilas linguales.

LENGUA

- La mucosa especializada en la superficie dorsal de la lengua tiene cuatro tipos de de **papilas linguales** que se proyectan: **filiformes** (formadas por epitelio estratificado plano cornificado), **foliadas**, **fungiformes** y **caliciformes** (revestidas por epitelio plano estratificado sin estrato córneo).
- Las papilas foliadas, fungiformes y caliciformes contienen **corpúsculos gustativos** en su superficie con células neuroepiteliales (sensoriales) para la detección de cinco sabores básicos: dulce, salado, amargo, ácido y umami.
- Los **sabores dulce**, **amargo** y **umami** son detectados por los receptores del gusto acoplados a proteínas G, y los **sabores ácidos** y **dulces** actúan sobre los conductos Na^+ y K^+.

DIENTES

- Los seres humanos tienen 32 **dientes** permanentes; cada diente tiene una raíz incrustada en el hueso alveolar y una **corona clínica** que se proyecta en la cavidad bucal. La **cavidad pulpar** céntrica contiene tejido conjuntivo laxo, vasos y nervios.
- El diente tiene tres tejidos especializados: **esmalte** visible que cubre su corona anatómica; **cemento**, que se encuentra en la raíz del periodonto y **dentina**, que se encuentra por debajo del esmalte y del cemento.
- El **esmalte** es producido por los **ameloblastos** (durante el desarrollo embrionario del órgano del esmalte de los dientes) y se compone de **prismas de esmalte** paralelos. Proteínas específicas (p. ej., amelogeninas, ameloblastinas, enamelinas) ejercen influencia en la producción de esmalte.
- El **cemento** es una estructura similar al hueso que cubre la raíz del diente. Las fibras de colágeno se proyectan hacia fuera del cemento y forman el ligamento periodontal que fija el diente al alvéolo (fosita).
- La dentina se deposita inicialmente a través de los odontoblastos como predentina, que, bajo la influencia de la **fosfoproteína dentina (DPP)** y la **dentina sialoproteína (DSP)**, se mineraliza en dentina. Tiene túbulos que contienen evaginaciones alargadas de odontoblastos.

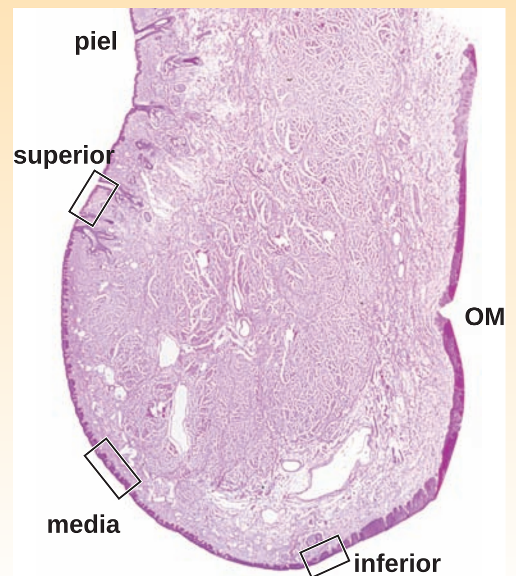
GLÁNDULAS SALIVALES

- La **sialona** es la unidad secretora básica de cualquier glándula salival y consiste en el ácino, el conducto intercalar y el conducto excretor.
- El ácino es la porción secretora de la sialona. Los ácinos son esferoidales, contienen **células serosas** (proteínas secretoras); tubulares, que contienen **células mucosas** (secretoras de mucina) o mixtos, con ambos tipos de células. Los ácinos mixtos en los preparados de rutina muestran **semilunas serosas** (artefactos de fijación). Las células mioepiteliales están presentes en la región basal de las células secretoras.
- La secreción de los ácinos es conducida por el **conducto intercalar (**revestido por epitelio cúbico simple) que se fusiona con el **conducto estriado** (epitelio cilíndrico simple con estrías basales distintivas) y continúa en el **conducto excretor** (epitelio estratificado cúbico o cilíndrico), que está rodeado por tejido conjuntivo.
- Las células de los conductos estriados tienen muchos repliegues en su membrana plasmática basal que contienen mitocondrias. Los repliegues están especializados para la reabsorción de los electrolitos de la secreción.
- Las **glándulas salivales mayores** son las glándulas parótidas pares, las submandibulares y las sublinguales.
- Las **glándulas parótidas** contienen sólo ácinos serosos con adipocitos distribuidos en toda la glándula.
- Las **glándulas submandibulares** contienen ácinos de predominio seroso pero también mucoso.
- Las **glándulas sublinguales** también son mixtas, pero principalmente contienen ácinos mucosos alargados. El componente seroso se ve en forma de **semiluna**.

LÁMINA 48 Labio, transición cutaneomucosa

Los **labios** son la entrada a la cavidad bucal. Aquí, el **epitelio cornificado** fino de la piel de la cara cambia al **epitelio paracornificado grueso** de la mucosa bucal. A la altura de la unión cutaneomucosa, la porción roja de los labios se caracteriza por una profunda penetración de papilas de tejido conjuntivo en la base del **epitelio estratificado plano cornificado**. Los vasos sanguíneos y terminaciones nerviosas en estas papilas son la causa tanto del color como de la exquisita sensibilidad táctil de los labios.

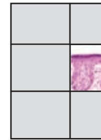
FOTOMICROGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: La fotomicrografía de orientación de la derecha muestra con poco aumento (8X) un corte sagital de labio teñido con H&E, en el que se ve la piel de la cara, el borde libre y la transición a la mucosa bucal (*OM*). Los *rectángulos rotulados* indican regiones representativas de cada uno de estos sitios, que se muestran con más aumento en las hileras de las fotos superior, media e inferior de la lámina contigua. Debe notarse en esta micrografía el cambio en el espesor del epitelio desde la superficie externa o facial del labio (la superficie vertical a la derecha) hasta la superficie interna de la cavidad bucal (la superficie que comienza a la altura del *rectángulo rotulado inferior* y asciende por la izquierda).





Epitelio cornificado, labio, ser humano, H&E, 120X.

El **epitelio cornificado** *(EP)* de la cara es relativamente delgado y tiene las características generales de la epidermis de la piel fina que se encuentra en otros sitios. En asociación con este epitelio están los folículos pilosos *(HF)* y las glándulas sebáceas *(SGl)*.



Borde libre, labio, ser humano, H&E, 120X.

El epitelio del borde libre del labio es mucho más grueso que el de la piel de la cara. El estrato granuloso todavía está presente; por lo tanto, el epitelio es cornificado. La característica que representa la coloración rojiza del borde libre es la penetración profunda de las papilas de tejido conjuntivo en el epitelio *(puntas de flecha)*. La delgadez del epitelio combinada con la gran vascularidad del tejido conjuntivo subyacente, en particular los vasos sanguíneos venosos *(BV)* abundantes, permite que el color de la sangre se vea a través de la superficie epitelial.



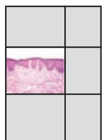
Transición cutaneomucosa, labio, ser humano, H&E, 120X.

En esta fotomicrografía se ve bien la transición entre el borde libre cornificado y el epitelio estratificado plano paracornificado bastante grueso de la mucosa bucal. Debe notarse cómo desaparece de repente el estrato granuloso. Esto se ve mejor con el aumento mayor de la foto de la derecha.



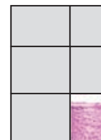
Epitelio cornificado, labio, ser humano, H&E, 380X.

Aquí se muestra con más aumento la *región incluida en la circunferencia* de la foto de la izquierda. El material de color *pardo rojizo* en las células basales, es el pigmento denominado melanina *(M)* y el azul oscuro cerca de la superficie, es el estrato granuloso *(SG)*, cuyas células contienen gránulos de queratohialina muy basófilos.



Borde libre, labio, ser humano, H&E, 380X.

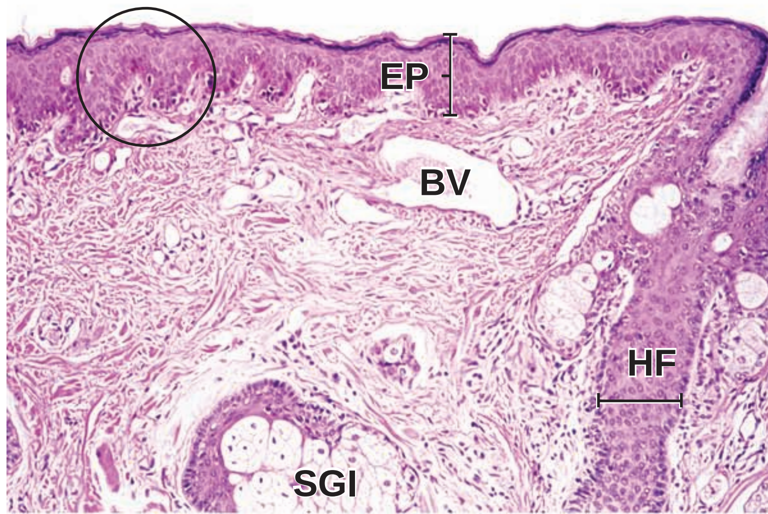
La sensibilidad del borde libre de los labios a estímulos táctiles leves se debe a la presencia de una gran cantidad de receptores sensoriales. De hecho, cada una de las dos papilas profundas que se ven en la foto de la izquierda, contiene un corpúsculo de Meissner *(MC)*, una de los cuales se ve más claramente en esta figura.

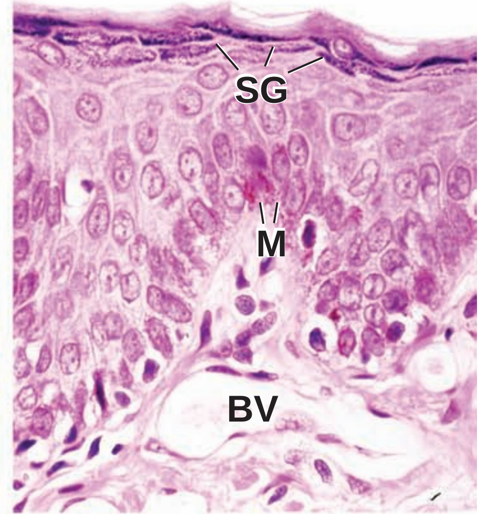


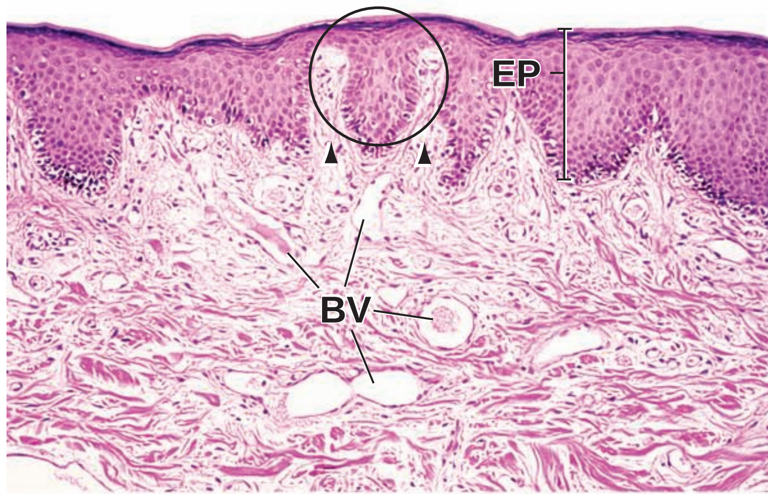
Transición cutaneomucosa, labio, ser humano, H&E, 380X.

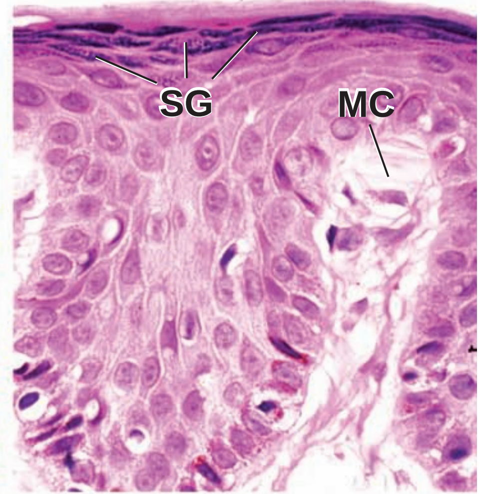
Más allá del sitio donde desaparece el estrato granuloso, los núcleos de las células superficiales se ven llegar hasta la superficie *(flechas)*. El epitelio también es mucho más grueso en este sitio y permanece así en toda la cavidad bucal.

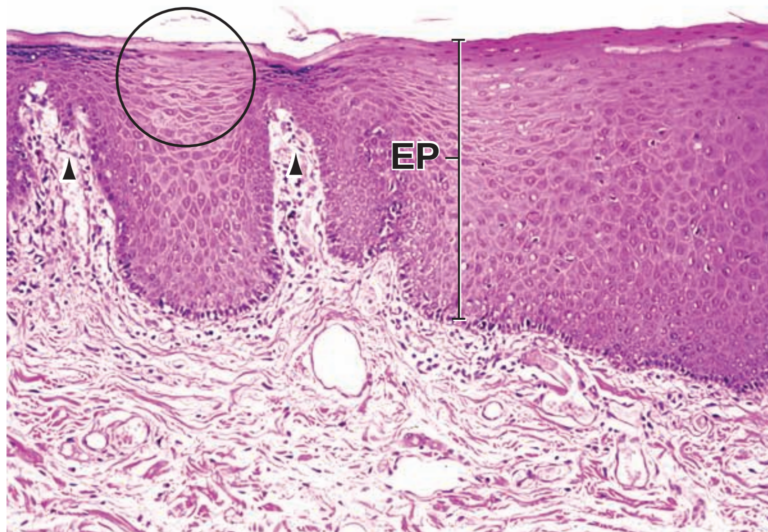
BV, vasos sanguíneos venosos
EP, epitelio
HF, folículo piloso
M, pigmento de melanina
MC, corpúsculo de Meissner
OM, mucosa bucal
SG, estrato granuloso
SGI, glándula sebácea
puntas de flecha, papilas de tejido conjuntivo
flechas, núcleos de células superficiales visibles hasta la superficie


EP
BV
HF
SGl


SG
M
BV


EP
BV


SG
MC


EP

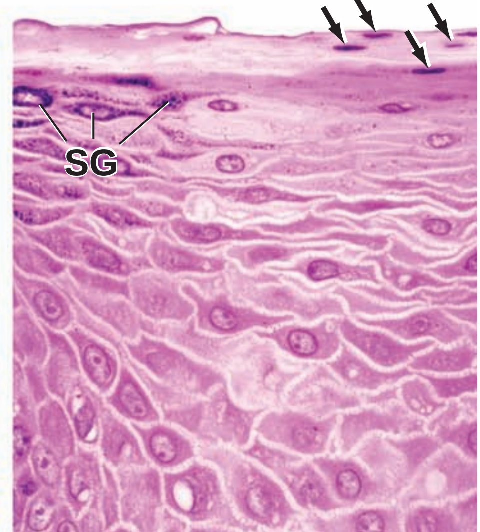
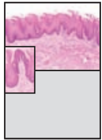

SG

LÁMINA 49 Lengua I

La **lengua** es un órgano muscular que se proyecta en la cavidad bucal desde su superficie inferior. Está cubierta por una membrana mucosa que consiste en un **epitelio estratificado plano**, en partes cornificado, que se apoya sobre un tejido conjuntivo laxo. La superficie ventral de la lengua es relativamente simple. Sin embargo, la mucosa de la superficie dorsal, está modificada para formar tres tipos de papilas: **filiformes**, **fungiformes** y **caliciformes**. Las papilas caliciformes forman una hilera en forma de V que divide la lengua en un cuerpo y una raíz; la superficie dorsal del cuerpo, es decir, la porción anterior de las papilas caliciformes, contiene papilas filiformes y fungiformes. En los bordes de la lengua hay crestas paralelas que tienen corpúsculos gustativos y son particularmente obvios en los lactantes. Cuando se seccionan en ángulo recto con su eje longitudinal, tienen el aspecto de papilas y, si bien no son papilas verdaderas, se denominan **papilas foliadas**.

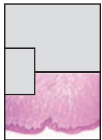
La lengua contiene músculo estriado voluntario intrínseco y extrínseco. Los **músculos estriados** de la lengua se distribuyen en tres planos entrelazados, cada uno de ellos dispuesto en forma perpendicular con los otros dos. Esta disposición es exclusiva de la lengua. Provee una enorme flexibilidad y precisión en los movimientos linguales que son indispensables para el habla humana, así como para las funciones de digestión y deglución. Esta disposición también permite identificar con facilidad el músculo lingual.



Superficie dorsal, lengua, simio, H&E, 65X, recuadro, 130X.

Esta fotomicrografía muestra la superficie dorsal de la lengua con las **papilas filiformes** *(Fil P)*. Son las más abundantes de los tres tipos de papilas. Desde el punto de vista estructural, son proyecciones cónicas del epitelio, curvadas hacia atrás. Estas papilas no poseen corpúsculos gustativos y se componen de epitelio estratificado plano cornificado. Las **papilas fungiformes** están distribuidas entre las papilas filiformes y aparecen como estructuras aisladas, sobreelevadas y un poco redondeadas.

En el detalle se muestra una papila fungiforme. Una gran núcleo de tejido conjuntivo (papila primaria) forma el centro de la papila fungiforme, desde donde se proyectan papilas más pequeñas de tejido conjuntivo (papilas secundarias) hacia la base de la superficie del epitelio *(punta de flecha)*. El tejido conjuntivo de las papilas es muy vascularizado. Debido a la penetración profunda de tejido conjuntivo en el epitelio, combinado con la gran delgadez de la superficie queratinizada, las papilas fungiformes aparecen como pequeños puntos rojos cuando la superficie dorsal de la lengua se examina a simple vista.



Superficie ventral, lengua, simio, H&E, 65X.

En esta fotomicrografía se muestra la superficie ventral de la lengua. La superficie lisa del **epitelio estratificado plano** *(Ep)* contrasta con la superficie irregular del dorso de la lengua. Por otra parte, el epitelio de la superficie ventral de la lengua no está cornificado. El tejido conjuntivo *(CT)* se halla justo debajo del epitelio; a una profundidad mayor está el músculo estriado *(M)*. Las numerosas papilas de tejido conjuntivo que se proyectan hacia la base del epitelio, tanto en la superficie ventral como dorsal, le imparten al límite conjuntivo epitelial un contorno irregular. A menudo, estas papilas de tejido conjuntivo se cortan en forma oblicua y después aparecen como pequeños islotes de tejido conjuntivo en la capa epitelial (v. fig. anterior).

El tejido conjuntivo se extiende hasta el músculo sin cambiar su característica y no se reconoce una submucosa. El músculo *(M)* es estriado y tiene una organización singular porque las fibras transcurren en tres planos. Por lo tanto, la mayor parte de los cortes exhibirán haces de fibras musculares cortadas en sentido longitudinal y perpendiculares entre sí, así como haces cortados en sentido transversal. Los nervios *(N)* que inervan el músculo, también se observan con frecuencia en los tabiques de tejido conjuntivo que separan los fascículos musculares. La superficie de la lengua detrás de las papilas caliciformes (la raíz de la lengua) contiene amígdalas linguales (que no aparecen en la foto). Éstas son similares en su estructura y apariencia a las amígdalas palatinas que se ilustran en la lámina 36.

CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
Fil P, papilas filiformes
M, fascículos de músculo estriado
N, nervios
puntas de flecha (detalle), papila secundaria (tejido conjuntivo)

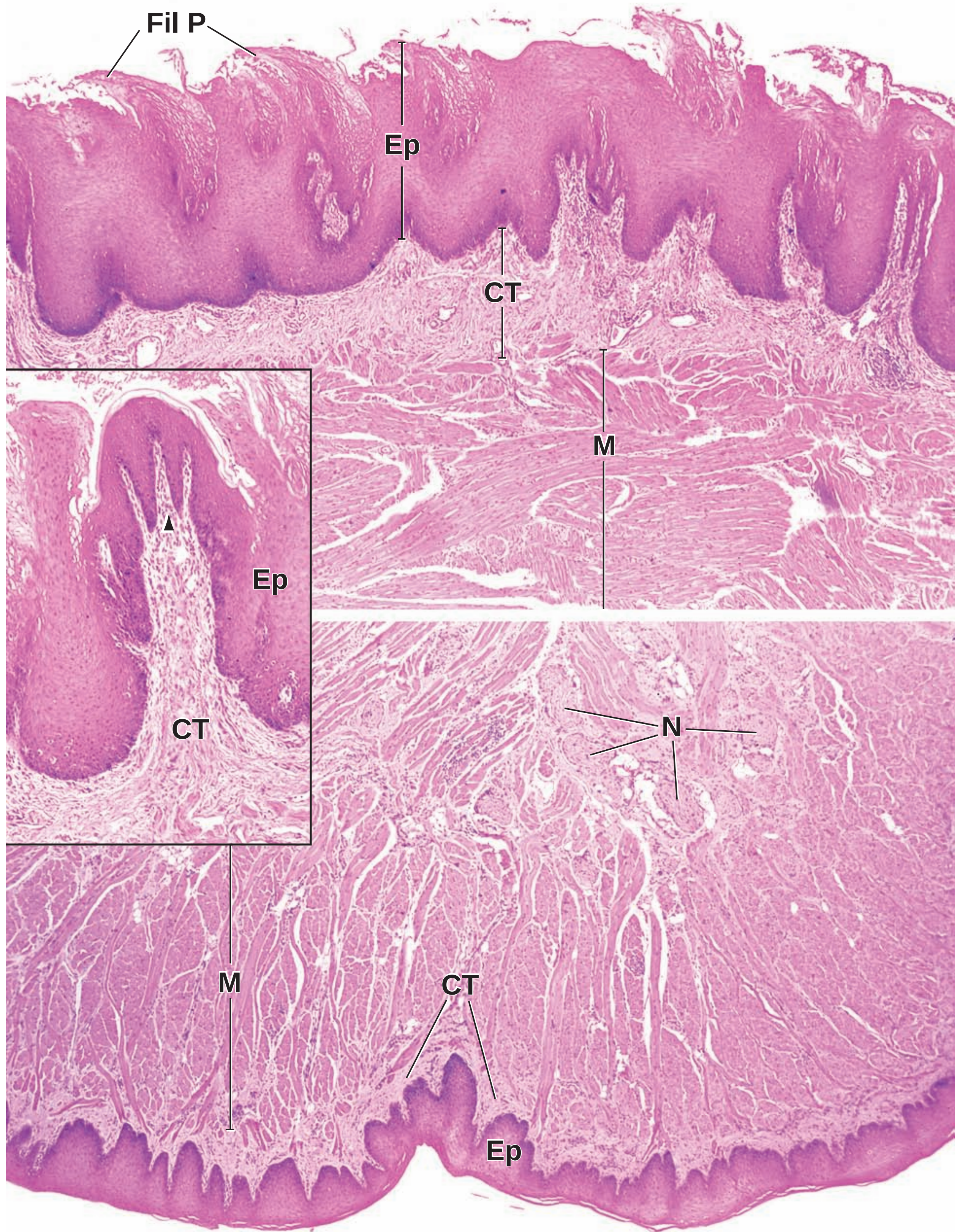
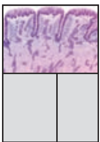

Fil P
Ep
CT
M
Ep
CT
N
M
CT
Ep

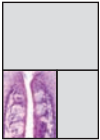
LÁMINA 50 Lengua II -Papilas foliadas y corpúsculos gustativos

Las papilas y sus corpúsculos gustativos asociados constituyen la mucosa especializada de la cavidad bucal. Si bien las papilas filiformes no poseen corpúsculos gustativos, los otros tres tipos (foliadas, fungiformes y caliciformes) si contienen estos corpúsculos en su epitelio. Las papilas fungiformes (con forma de hongo) (v. recuadro de la lámina 49) son muy abundantes cerca de la punta de la lengua. Los corpúsculos gustativos están presentes en el epitelio de su superficie dorsal. Los corpúsculos gustativos en el epitelio que reviste las papilas caliciformes y foliadas están ubicados en los surcos profundos que separan las papilas de la mucosa contigua o las papilas entre sí, respectivamente. Los **conductos de las glándulas salivales linguales** (glándulas de von Ebner, un componente de las glándulas salivales menores) transportan sus secreciones serosas hasta el surco que rodea cada papila caliciforme. Las secreciones limpian el surco para permitir que los corpúsculos gustativos respondan a estímulos nuevos. Del mismo modo, los conductos de las glándulas serosas pequeñas desembocan en las hendiduras entre las papilas foliadas. Los corpúsculos gustativos en el corte aparecen como cuerpos ovalados pálidos que se extienden a través del espesor del epitelio. El pequeño orificio en la superficie epitelial se llama **poro gustativo**. Los corpúsculos gustativos reaccionan sólo a cinco estímulos: dulce, salado, amargo, ácido y umami. Estas modalidades parecen estar más concentradas en regiones específicas de la lengua; los corpúsculos gustativos en la punta de la lengua detectan estímulos dulces, los que se encuentran en una posición posterolateral con respecto a la punta detectan estímulos salados y los de las papilas caliciformes detectan estímulos amargo y umami.



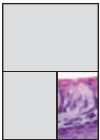
Papilas foliadas, lengua, ser humano, H&E, 50X.

Las **papilas foliadas** consisten en una serie de crestas paralelas que están separadas por hendiduras estrechas y profundas de la mucosas (v. fotografía de orientación, pág. 573). Se alinean en forma perpendicular al eje longitudinal de la lengua en su borde lateral posterior. En las personas más jóvenes, se identifican con facilidad en el examen macroscópico. Sin embargo, con la edad, las papilas foliadas pueden no ser obvias. Esta fotomicrografía muestra tres papilas; cada una separada de su vecina por una hendidura *(C)* estrecha. La superficie de estas papilas está cubierta por un epitelio plano estratificado sin estrato córneo *(SE)*. La superficie epitelial basal es muy irregular debido a la presencia de papilas secundarias de tejido conjuntivo *(CTP)* profundas. En contraste, el epitelio que tapiza las hendiduras *(Ep)* es relativamente delgado y uniforme. Contiene abundantes corpúsculos gustativos. Estos corpúsculos son las estructuras de tinción pálida que se ve en el epitelio de las hendiduras. Por debajo del epitelio se encuentra una capa de tejido conjuntivo laxo *(LCT)* y un núcleo central de tejido conjuntivo denso. Dentro de este núcleo y entre los haces de fibras musculares debajo de las papilas linguales, hay glándulas serosas *(LSG)*. Estas glándulas, al igual que las glándulas serosas asociadas a las papilas caliciformes, tienen conductos *(D)* que desembocan en la base de las hendiduras situadas entre las papilas.



Corpúsculos gustativos, lengua, ser humano, H&E, 500X.

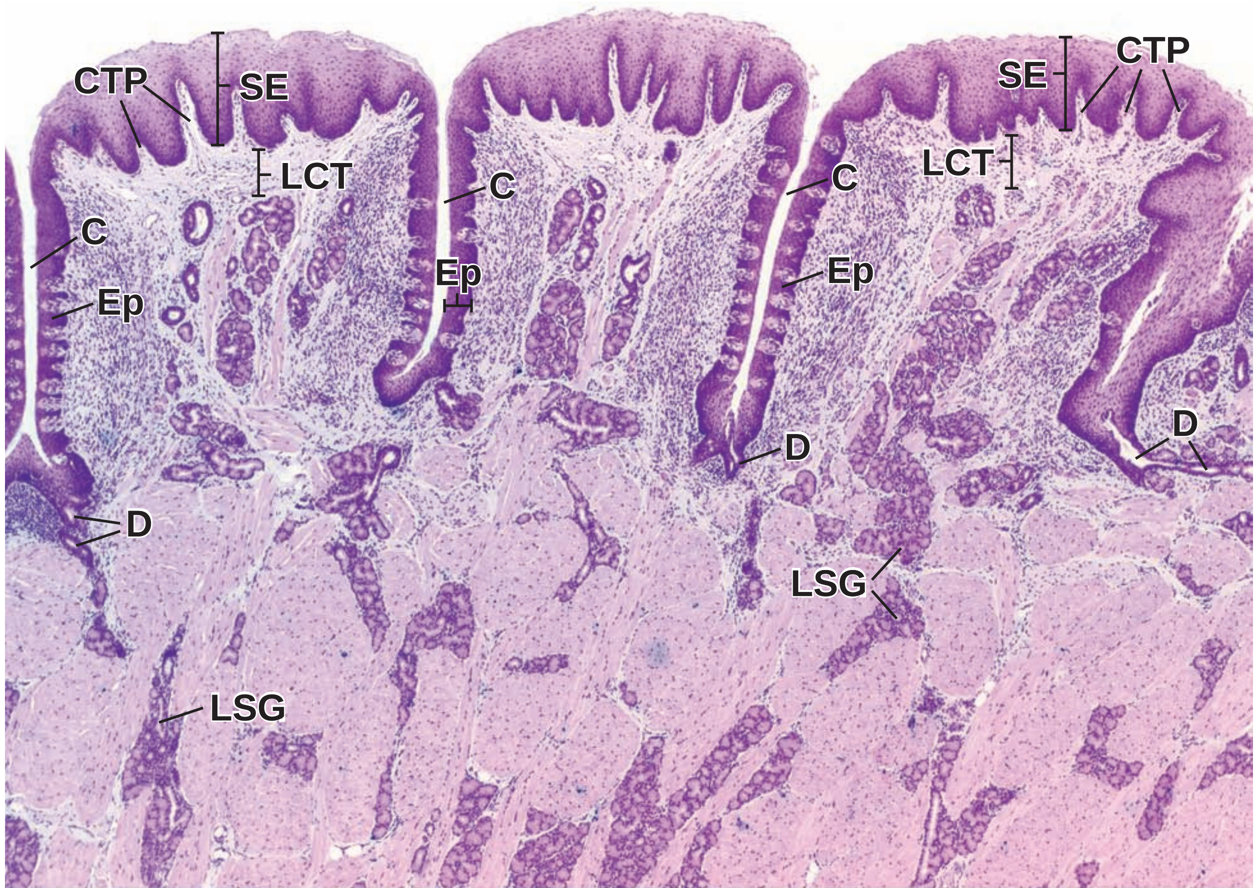
Esta fotomicrografía con más aumento muestra los **corpúsculos gustativos** ubicados dentro del epitelio de las hendiduras. Los corpúsculos gustativos aparecen normalmente como estructuras ovaladas pálidas que se extienden a través de gran parte del espesor del epitelio. Por debajo del corpúsculo gustativo están las fibras nerviosas *(NF)* que también se tiñen en forma pálida. En el vértice del corpúsculo gustativo, hay un pequeño orificio en el epitelio, denominado poro gustativo *(TP)*.

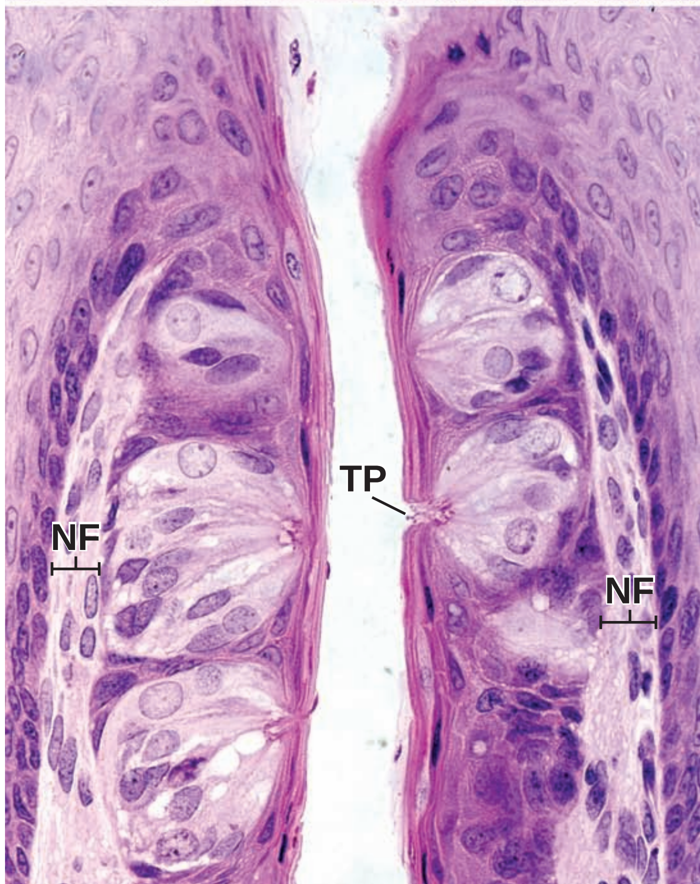


Corpúsculos gustativos, lengua, ser humano, H&E, 1 100X.

Esta fotomicrografía muestra con claridad el **poro gustativo** *(TP)*, las células del corpúsculo gustativo y sus fibras nerviosas asociadas *(NF)*. Las células provistas de un núcleo redondeado grande son **células sensoriales neuroepiteliales** *(NSC)*. Son las células más abundantes del corpúsculo gustativo. En su superficie apical, poseen microvellosidades que se extienden en el interior del poro gustativo. En su superficie basal, establecen sinapsis con las fibras sensitivas que componen el nervio subyacente. Entre las células sensitivas hay **células de sostén** *(SC)*. Estas células contienen microvellosidades en su superficie apical. En los corpúsculos gustativos y en su base también hay células pequeñas conocidas como **células basales** *(BC)*, una de los cuales se señala aquí. Éstas son los citoblastos de las células de sostén y de las células neuroepiteliales, que tienen una vida media de alrededor de 10 días.

BC, célula basal
C, hendidura
CTP, papilas de tejido conjuntivo
D, conductos
Ep, epitelio que tapiza las hendiduras
LCT, tejido conjuntivo laxo
LSG, glándulas serosas linguales
NF, fibras nerviosas
NSC, células sensoriales neuroepiteliales
SC, células de sostén
SE, epitelio plano estratificado sin estrato córneo
TP, poro gustativo


CTP
SE
LCT
C
Ep
D
LSG
CTP
SE
LCT
C
Ep
D
C
Ep
D
LSG


TP
NF
NF

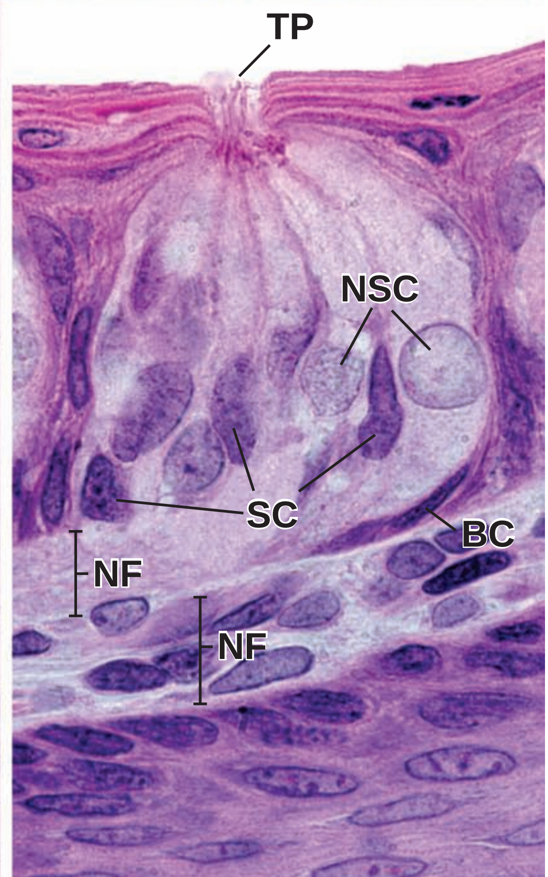
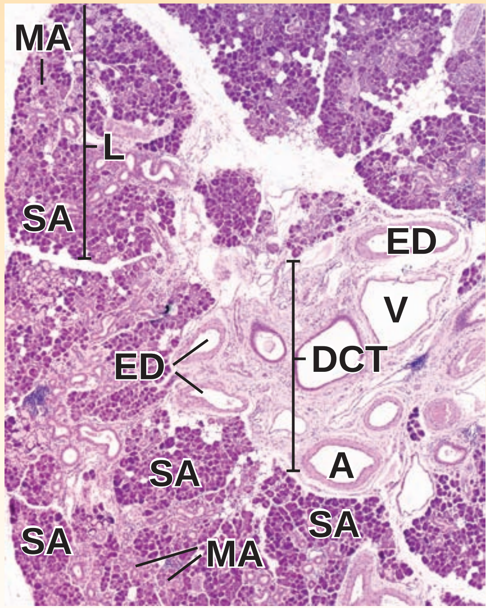
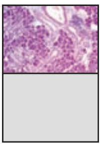

TP
NSC
SC
BC
NF
NF

LÁMINA 51 Glándula submandibular

Al igual que las glándulas parótidas, las **glándulas submandibulares** se encuentran fuera de la cavidad bucal. Están ubicadas debajo del piso de la boca, a ambos lados, cerca de la mandíbula. Un conducto excretor parte de cada glándula y se dirige hacia delante y en forma oblicua hasta alcanzar una papila situada en el piso de la boca en una posición lateral al frenillo de la lengua. El componente secretor de las glándulas submandibulares son los ácinos, que son de tres tipos: **ácinos serosos**, secretores de proteínas como los de la glándula parótida; **ácinos mucosos,** secretan mucina y ácinos que contienen células secretoras tanto mucosas como serosas. En el caso de los **ácinos mixtos**, las células mucosas están limitadas por las células serosas, que normalmente se describen como semilunas. Estudios recientes indican que la semiluna es un artefacto de la técnica histológica y que todas las células están alineadas para secretar hacia la luz del ácino. Parece que la fijación tradicional en formaldehído expande las células mucosas con la consiguiente compresión de las células serosas hasta que adquieren su posición de casquete.

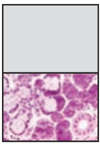


FOTOMICROGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: Esta fotomicrografía muestra una porción de la glándula submandibular. En la parte superior de la fotomicrografía se ve un lóbulo *(L)* individual bien definido. En la porción central de la glándula, hay un núcleo de tejido conjuntivo denso *(DCT)* que contiene las arterias *(A),* las venas *(V)* y los conductos excretores *(ED)* grandes de la glándula. La glándula submandibular es una glándula mixta; las regiones provistas de ácinos serosos *(SA)* se tiñen oscuras, mientras que las regiones que albergan los ácinos mucosos *(MA)* tienen un aspecto más claro.



Glándula submandibular, ser humano, H&E, 175 X.

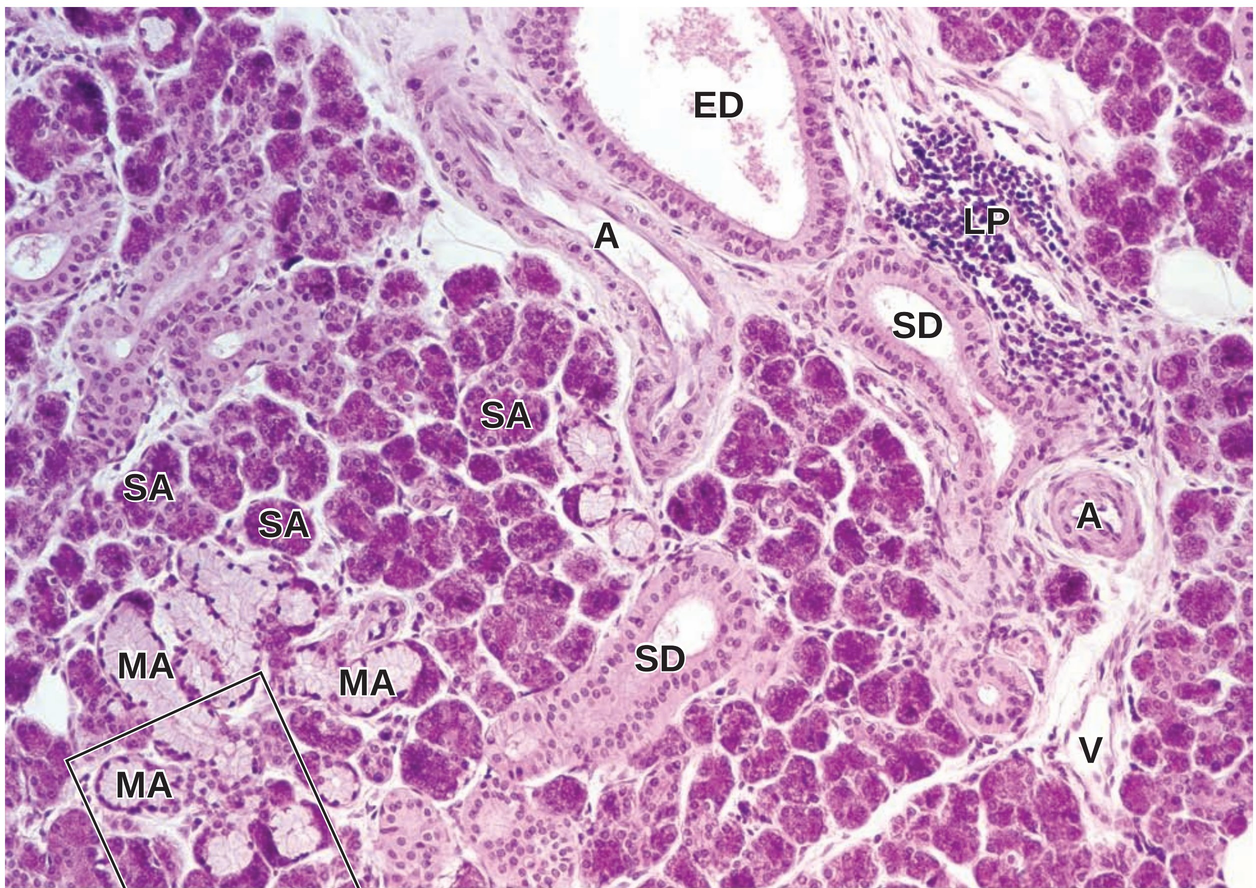
Esta fotomicrografía muestra los diversos componentes de la glándula submandibular. Los **ácinos serosos** *(SA)* se ven oscuros en comparación con los **ácinos mucosos** *(MA)* que aparecen pálidos. Además, los ácinos serosos son generalmente esferoidales. Los ácinos mucosos son más tubulares o alargados y a veces se ramifican. La secreción de los ácinos se introduce en un conducto intercalar. Son los conductos más pequeños y relativamente cortos. Están situados en el lóbulo, pero suelen ser difíciles de encontrar debido a su brevedad. Estos conductos, a su vez, desembocan en el **conducto estriado** *(SD)* más grande. Este tipo de conducto se ve mejor en la micrografía de abajo. Sus contenidos se vacían en un conducto excretor *(ED)*, que se identifica por su epitelio estratificado o seudostratificado. Otras características en esta fotomicrografía son las arterias *(A)* y las venas *(V)*, que transcurren en el tejido conjuntivo con los conductos más grandes. También es evidente en esta fotomicrografía un región de linfocitos y plasmocitos *(LP)* aglomerados.



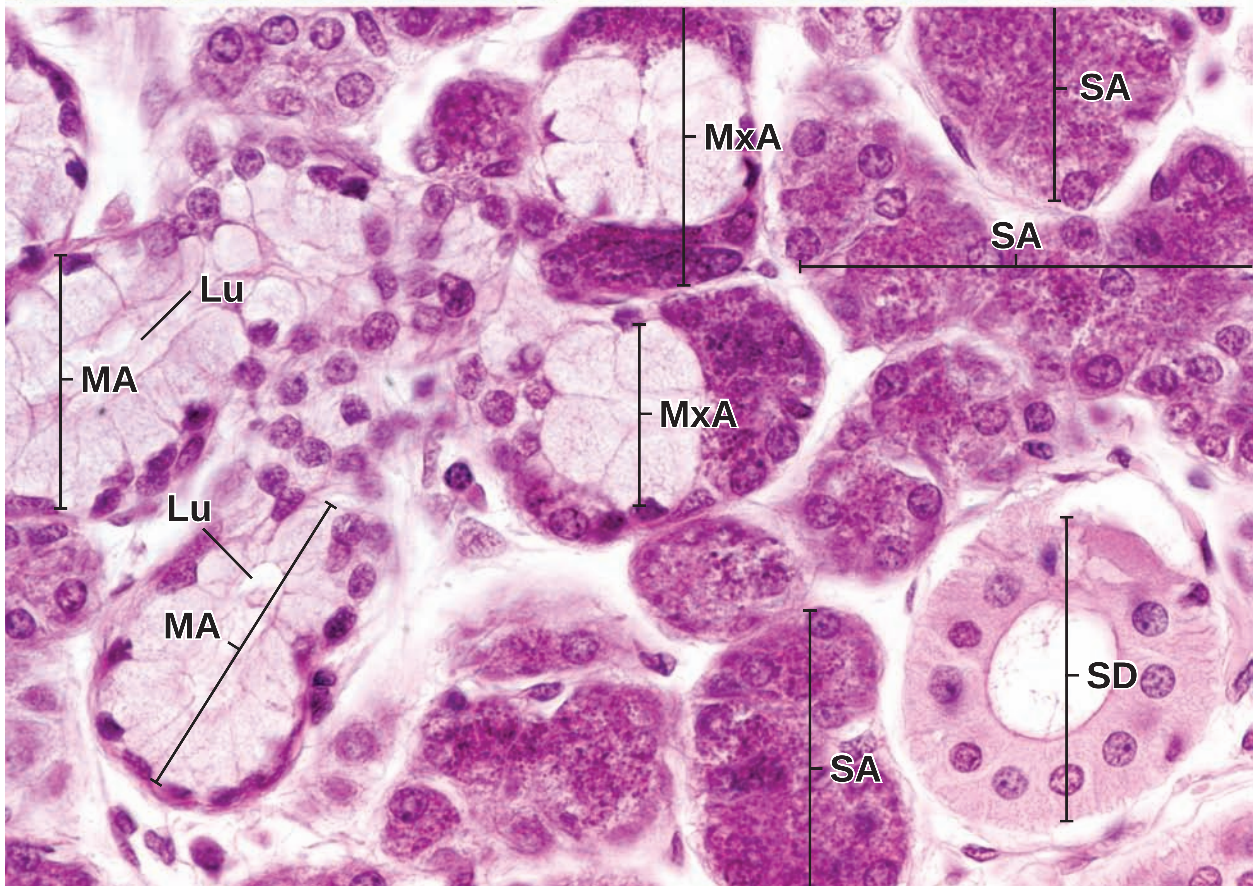
Glándula submandibular, ser humano, H&E, 725 X.

La región incluida en el *recuadro* en la fotomicrografía anterior se muestra con más aumento. En la fotomicrografía pueden verse varios **ácinos mucosos** *(MA)* a la *izquierda*, una cierta cantidad de **ácinos serosos** *(SA)* a la *derecha* y en el *centro*, dos ácinos mixtos *(MxA)* que consisten en células mucosas y serosas. Característicamente, las células mucosas tienen un citoplasma pálido y su núcleo está aplanado en la base de la célula. En contraste, las células serosas se tiñen con intensidad y exhiben núcleos redondeados. Además, la luz (*Lu*) de los ácinos asociados con las células mucosas es relativamente amplia; mientras que la luz de los ácinos serosos es bastante estrecha y difícil de identificar. Cabe destacar que las células serosas de los ácinos mixtos por lo general aparecen como un casquete que corona un grupo de células mucosas. Esta forma de organización recibe el nombre de semiluna. Al valorar algunos de los ácinos que parecen de índole serosa, es posible que en realidad correspondan a un corte tangencial de una semiluna. En la fotomicrografía se ve un **conducto estriado** *(SD)*. Se llama así a debido a las estrías débiles que se pueden ver en su citoplasma basal. Estos conductos, como se mencionó, reciben la secreción desde los conductos intercalares y desembocan en los conductos excretores más grandes.

A, arterias
DCT, núcleo de tejido conjuntivo denso
ED, conductos excretoros
L, lóbulo
LP, linfocitos y plasmocitos
Lu, luz
MA, ácino mucoso
MxA, ácino mixto
SA, ácino seroso
SD, conducto estriado
V, venas



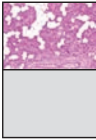
ED
LP
A
SD
SA
SA
SA
A
MA
MA
SD
MA
V



SA
MxA
SA
Lu
MA
MxA
Lu
MA
SD
SA

LÁMINA 52 Glándula parótida

Las **glándulas parótidas** son las más grandes de las glándulas salivales mayores. Se componen de alvéolos que contienen exclusivamente células secretoras serosas. Con frecuencia hay tejido adiposo dentro de la glándula parótida y puede ser una de sus características distintivas. El nervio facial (nervio craneal VII) pasa a través de la glándula parótida; los cortes transversales grandes de este nervio, que a menudo aparecen en los preparados de rutina de la glándula teñidos con H&E, también pueden contribuir a la identificación de la parótida. Las paperas (fiebre urliana o parotiditis infecciosa), que son causadas por un virus y producen inflamación de la glándula parótida, pueden lesionar el nervio facial.



Glándula parótida, ser humano, H&E, 160X.

La **glándula parótida** en el ser humano está compuesta casi por completo por **ácinos serosos** *(A)* y sus conductos. Sin embargo, a lo largo de la glándula se distribuyen muchos **adipocitos** *(AC)*. Tanto los ácinos serosos como el sistema de conductos en la glándula parótida son comparables en cuanto a estructura y disposición a los mismos componentes en la glándula submandibular. Dentro del lobulillo, se ven bien los conductos estriados *(StD)*. Éstos exhiben un epitelio cilíndrico simple. Los conductos intercalares son más pequeños y con el aumento escaso de esta fotomicrografía son difíciles de reconocer. Se señalan algunos **conductos intercalares** *(ID)*. La *parte inferior* de la figura permite ver un **conducto excretor** *(ED)* dentro de un tabique de tejido conjuntivo *(CT)*. El epitelio de este conducto excretor presenta dos capas de núcleos, por lo que es seudoestratificado o bien ya es un epitelio estratificado verdadero.

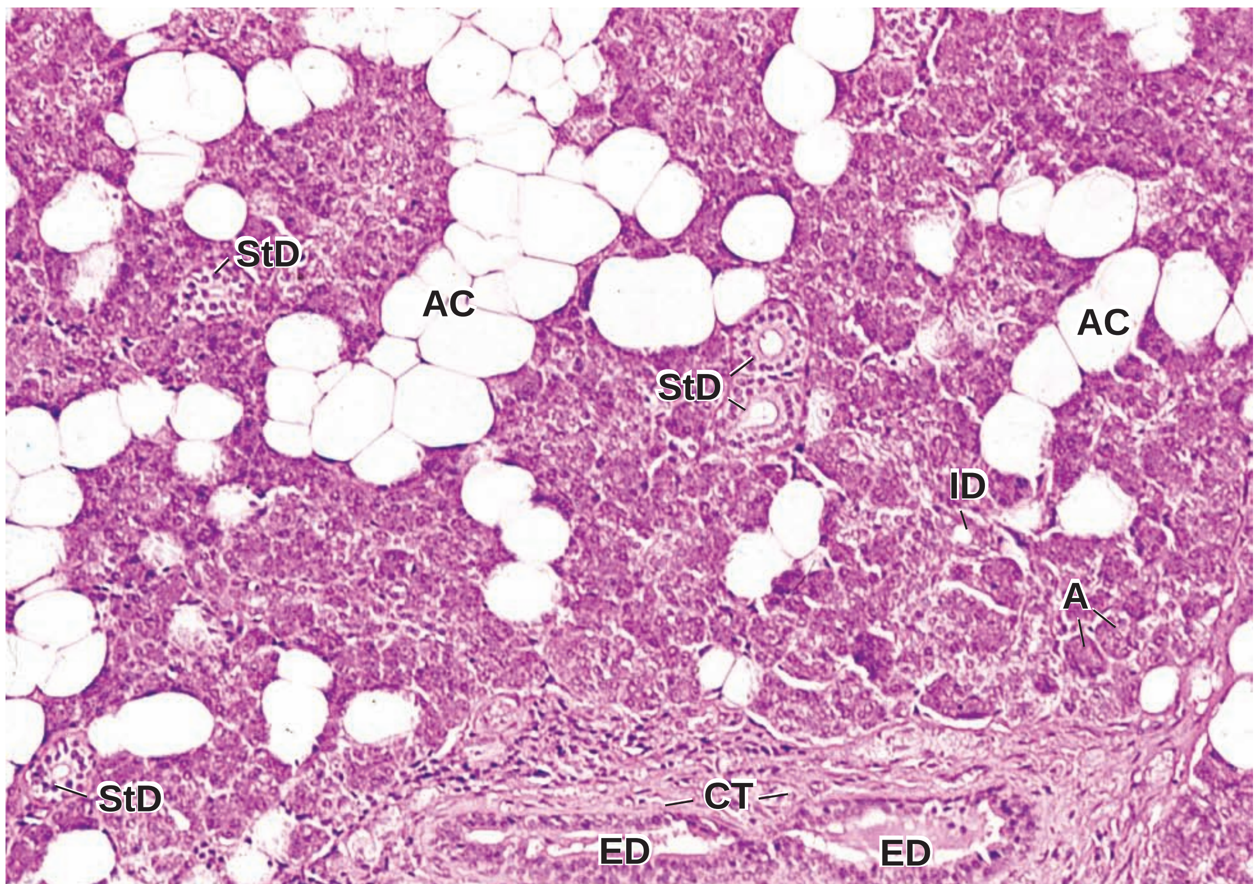


Glándula parótida, simio, fijación en glutaraldehído-tetróxido de osmio, H&E, 640X.

En esta muestra, las **células serosas** están perfectamente conservadas y exhiben sus gránulos de secreción (cimógeno). Los gránulos aparecen como objetos puntillados finos dentro del citoplasma. El ácino en la *parte superior derecha* de la figura se seccionó en sentido transversal y su luz *(AL)* es visible. El *pequeño rectángulo* dibujado en el ácino representa una región comparable a la fotomicrografía electrónica de la Figura 16-24. La silueta del ácino grande a la izquierda del conducto estriado *(StD)* confirma que los ácinos no son esferas simples, sino más bien estructuras alargadas irregulares. Debido al pequeño tamaño y a la variabilidad en el plano de corte, la luz se ve con poca frecuencia.

A la izquierda de la foto aparece un conducto intercalar *(ID)* en corte transversal; debe observarse su epitelio simple cúbico. En la parte superior del conducto se ve un sólo núcleo aplanado y puede pertenecer a una de las células mioepiteliales que se asocian con el comienzo del sistema de canalicular o con el ácino *(A)*. El conducto grande que ocupa el centro de la fotomicrografía es un **conducto estriado** *(StD)*. Se compone de epitelio cilíndrico. Las estriaciones *(S)* que dan nombre al conducto son bastante obvias. Igualmente importante es la presencia de plasmocitos *(PC)* en el tejido conjuntivo que rodea el conducto. Estas células producen las inmunoglobulinas captadas y secretadas por las células acinosas, en particular la IgA secretora *(sIgA)*.

A, ácino
AC, adipocito
AL, luz del ácino
CT, tejido conjuntivo
ID, conducto intercalar
ED, conducto excretor
PC, plasmocitos
S, estriaciones de las células del conducto
StD, conducto estriado


StD
AC
AC
StD
ID
A
StD
CT
ED
ED

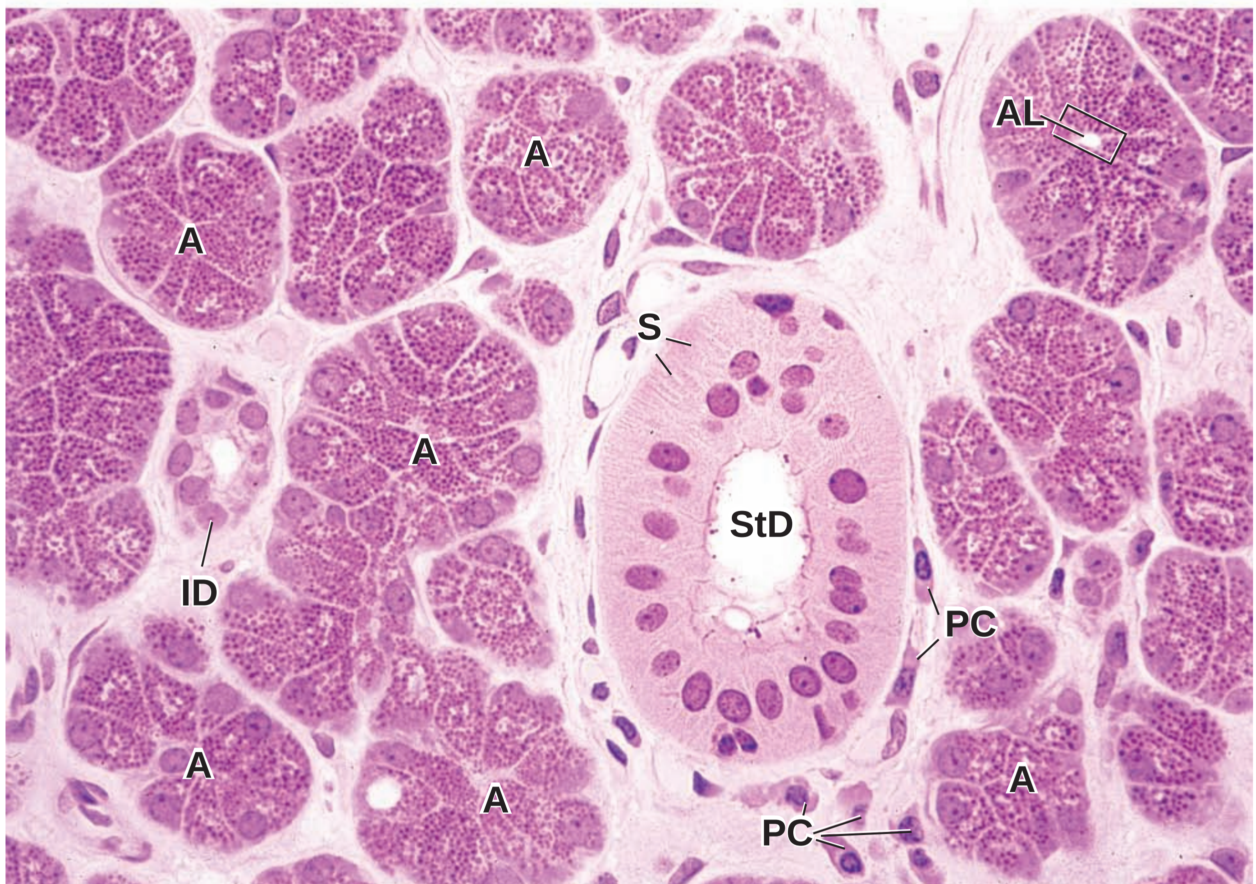
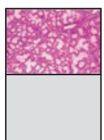

AL
A
A
S
A
StD
ID
PC
A
A
A
PC

LÁMINA 53 Glándula sublingual

Las **glándulas sublinguales** son las más pequeñas de las glándulas salivales mayores pares. Sus múltiples conductos excretores pequeños desembocan en los conductos submandibulares y también en forma directa sobre el piso de la cavidad bucal. La glándula sublingual se asemeja a la glándula submandibular ya que contiene elementos tanto serosos como mucosos. Sin embargo, en la glándula sublingual, predominan los ácinos mucosos. Algunos de los ácinos mucosos predominantes poseen semilunas serosas, pero es muy raro hallar ácinos serosos puros.

La **saliva** incluye las secreciones combinadas de todas las glándulas salivales mayores y menores. Las funciones de la saliva incluyen la *humectación* los alimentos secos para ayudar a la *deglución*, la *disolución* y la *suspensión* de componentes del alimento que estimulan químicamente los corpúsculos gustativos, la *amortiguación* del contenido de la cavidad bucal por su concentración elevada del ion bicarbonato, la *digestión* de hidratos de carbono por acción de la enzima digestiva α-amilasa (que rompe los enlaces glucosídicos 1-4 y continúa actuando hasta que el bolo llega esófago y el estómago) y el *control* de la *flora* bacteriana de la cavidad bucal por la enzima antibacteriana (*lisozima*) que contiene.

La saliva es una fuente de iones calcio y fosfato esenciales para el desarrollo y mantenimiento normales del diente. También contiene anticuerpos, en particular sIgA salival. La salivación es parte de un arco reflejo que normalmente es estimulada por la ingestión de alimentos, si bien ver, oler, e incluso pensar en los alimentos también pueden estimular la salivación.

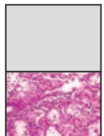


Glándula sublingual, ser humano, H&E, 160 X.

Esta fotomicrografía muestra una **glándula sublingual** con poco aumento. Los ácinos mucosos *(MA)* son conspicuos debido a su tinción pálida. Un examen detallado de los ácinos mucosos con este aumento relativamente escaso, permite comprobar que no son estructuras esferoidales sino más bien, estructuras tubulares o alargadas con ramificaciones. En consecuencia, el ácino es bastante voluminoso y gran parte de él, por lo general, no se ve en el plano de un corte individual.

El componente seroso de la glándula está formado sobre todo por **semilunas**, pero hay ácinos serosos ocasionales. Como ya se mencionó, algunas semilunas serosas pueden seccionarse en un plano que no incluye el componente mucoso del ácino, lo cual les da la apariencia de un ácino seroso.

Los conductos de la glándula sublingual que se ven con mayor frecuencia en un corte son los conductos intralobulillares. Son el equivalente del conducto estriado de las glándulas submandibular y parótida, pero carecen de los repliegues basales extensos y de la distribución mitocondrial que crea las estrías. Uno de los **conductos intralobulillares** *(InD)* es visible en esta figura *(arriba, a la derecha)*. La región contenida en el *rectángulo* incluye parte del conducto y se muestra con más aumento en la fotomicrografía de abajo.



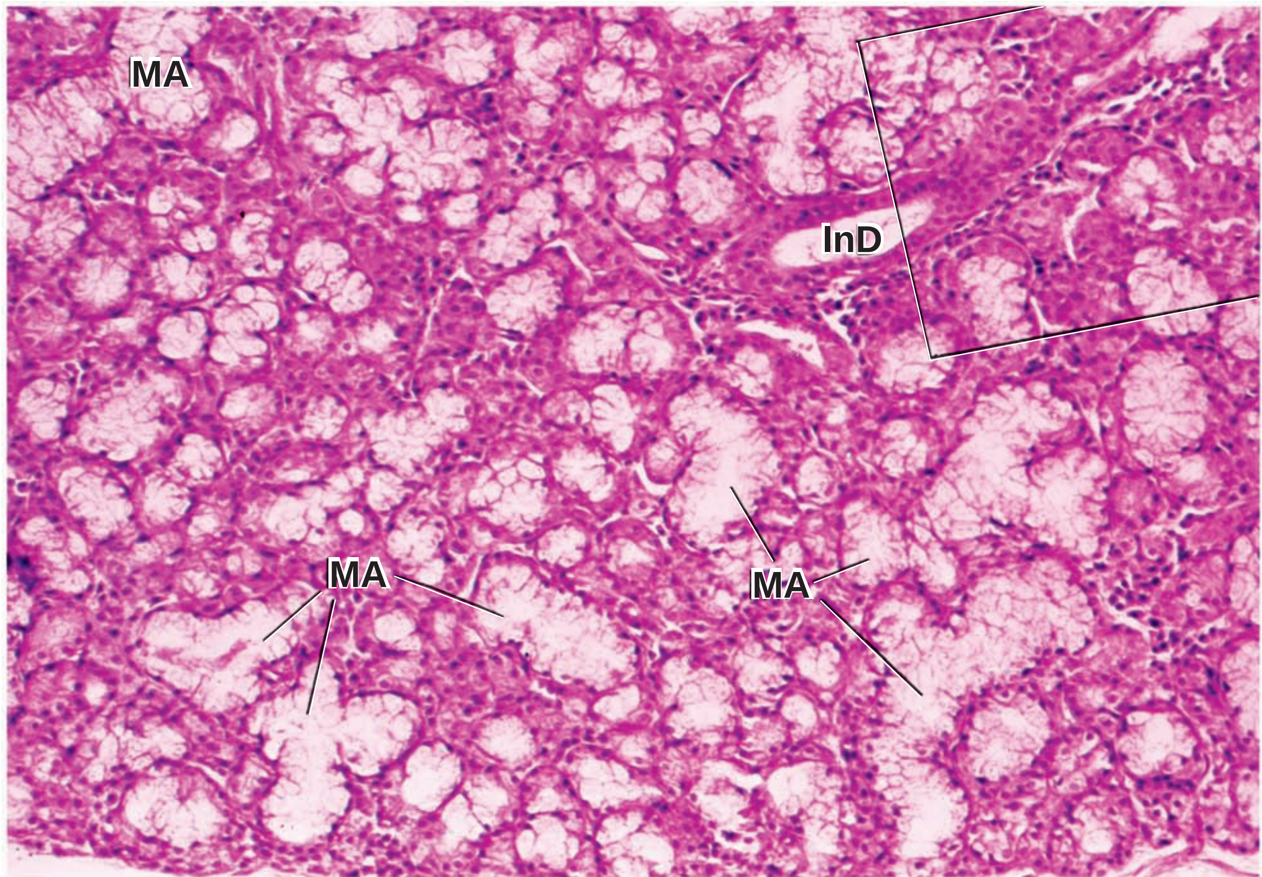
Glándula sublingual, ser humano, H&E, 400 X.

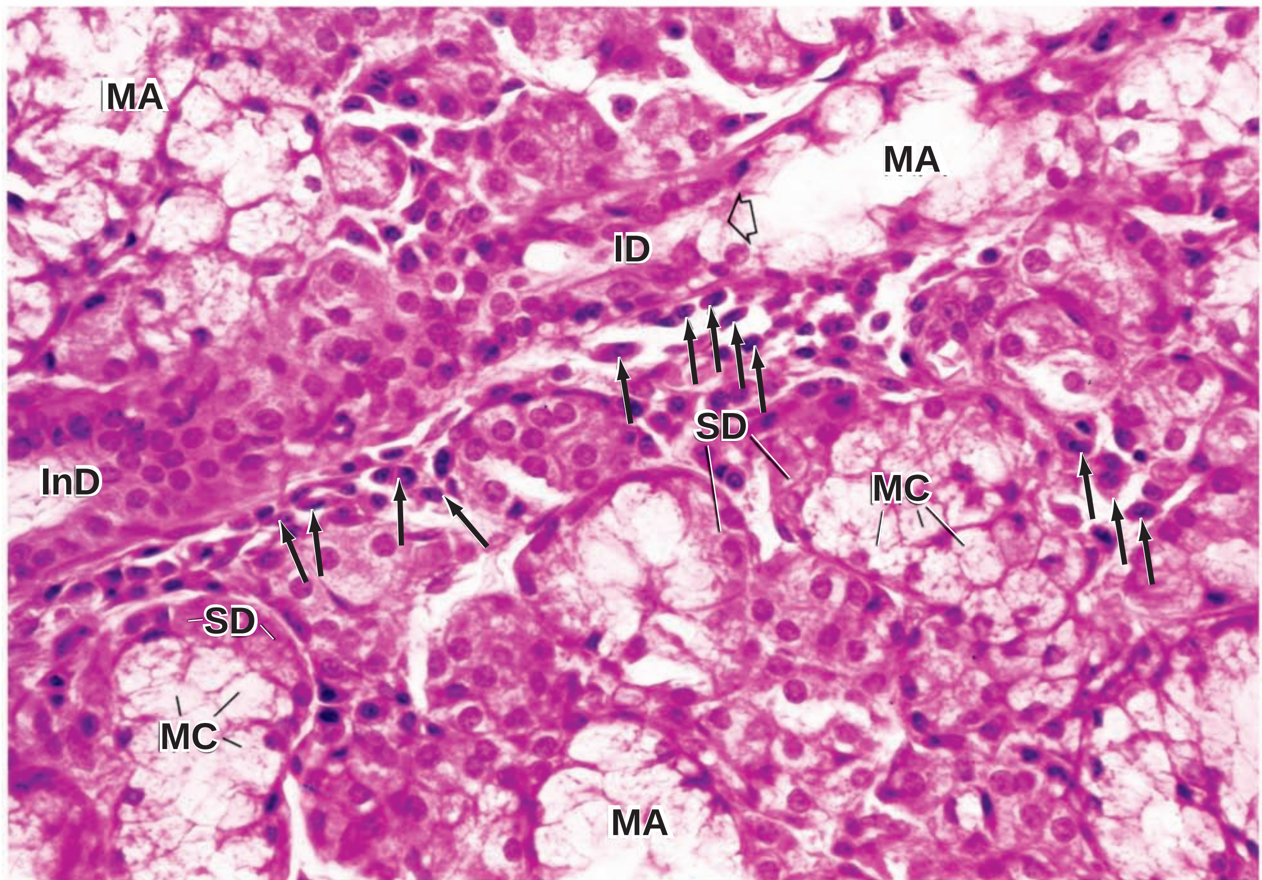
Se debe notar que a través de un plano de corte fortuito, se ve como la luz del **ácino mucoso** *(MA)* (*arriba, a la derecha*) se continúa con la luz del **conducto intercalar** *(ID)*. La unión entre el ácino y el inicio del conducto intercalar está señalada por una *punta de flecha*. El conducto intercalar está formado por un epitelio cilíndrico plano o bajo similar al observado en las otras glándulas salivales. No obstante, los conductos intercalares de la glándula sublingual son muy cortos y, por lo tanto, suelen ser difíciles de hallar. El conducto intercalar que se ve en esta fotomicrografía se une con uno o más de otros conductos intercalares para formar el **conducto intralobulillar** (*InD*), que se identifica por su epitelio cilíndrico y su luz relativamente grande. Sin embargo, el punto de transición entre el conducto intercalar y el conducto intralobulillar no puede identificarse en esta fotomicrografía porque la pared del conducto sólo se ha rozado y es imposible determinar la forma de las células.

El examen de los ácinos con este aumento mayor también permite ver las semilunas serosas *(SD)*. Se debe notar cómo forman un casquete adosado a los adenómeros mucosos. El aspecto citológico de las células mucosas *(MC)* y de las células serosas es esencialmente el mismo que el descrito para la glándula submandibular. La región escogida para este aumento mayor también contiene agrupaciones celulares aisladas que guardan cierta semejanza con los ácinos serosos. Es probable, sin embargo, que estas células en realidad sean células mucosas que, o bien se han reducido en un plano paralelo a su base y no incluyen las porciones celulares que contienen el mucinógeno o se encuentran en un estado de actividad en el cual, tras la eliminación de sus gránulos, la producción de nuevos gránulos de mucinógeno no basta todavía para darle la apariencia característica de células "vacías".

Una característica adicional importante del estroma de tejido conjuntivo, es la presencia de muchos linfocitos y plasmocitos. Algunas de las células plasmáticas están señaladas por *flechas*. Los plasmocitos se asocian con la producción de IgA salival y también se encuentran en las demás glándulas salivales.

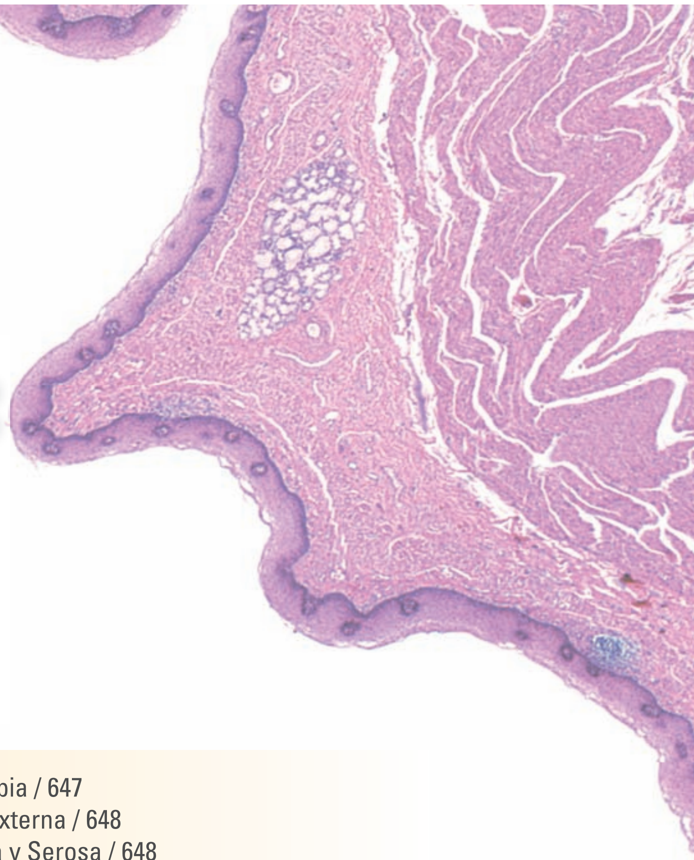
ID, conducto intercalar
InD, conducto intralobulillar
MA, ácino mucoso
MC, células mucosas
SD, semiluna serosa
punta de flecha, ácino mucoso en continuidad con un conducto intercalar
flechas, plasmocitos

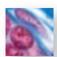

MA
InD
MA
MA


MA
MA
ID
SD
InD
MC
SD
MC
MA

17

Sistema digestivo II: esófago y tubo digestivo





GENERALIDADES DEL ESÓFAGO Y DEL TUBO DIGESTIVO

La porción del **tubo digestivo** que se extiende desde el extremo proximal del esófago hasta el extremo distal del conducto anal, es un tubo hueco de diámetro variable. Este tubo presenta la misma organización estructural básica en toda su longitud. Su pared está formada por cuatro capas distintivas. Desde a luz hacia fuera (fig. 17-1), las capas son las siguientes:

- La **mucosa**, que está compuesta por un epitelio de revestimiento, un tejido conjuntivo subyacente denominado **lámina propia** y la **muscular de la mucosa**, compuesta por músculo liso.
- La **submucosa**, que está compuesta por tejido conjuntivo denso irregular
- La **muscular externa**, que está compuesta en la mayor parte de sus porciones por dos capas de músculo
- La **serosa**, una membrana que consiste en epitelio plano simple y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Donde la pared del tubo se une o se fija directamente a las estructuras contiguas (p. ej., pared del cuerpo y ciertos órganos retroperitoneales), se encuentra una **adventicia** compuesta sólo por tejido conjuntivo.

Mucosa

La estructura del **esófago** y del **tubo digestivo** varía considerablemente de una región a otra; la mayor variación ocurre

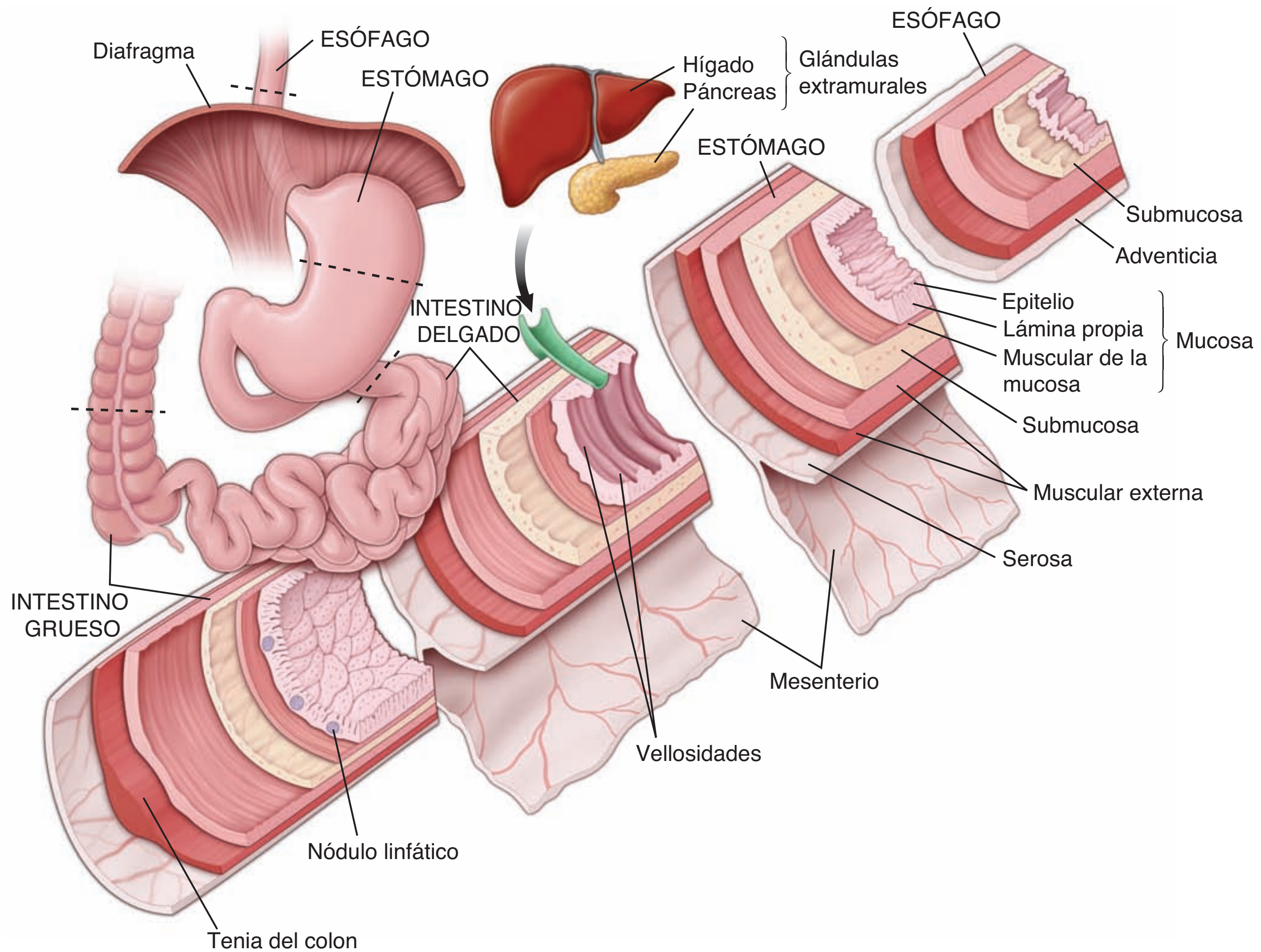


FIGURA 17-1 ▲ Diagrama de la organización general del tubo digestivo. Este diagrama combinado muestra la estructura de la pared del tubo digestivo en cuatro órganos representativos: esófago, estómago, intestino delgado e intestino grueso. Cabe notar que las vellosidades, un rasgo característico del intestino delgado, faltan en otras partes del tubo digestivo. Las glándulas mucosas están presentes en toda la longitud del tubo digestivo pero son escasas en el esófago y en la cavidad bucal. En el esófago y en el duodeno hay glándulas submucosas. Las glándulas extramurales (hígado y páncreas) vierten sus secreciones en el duodeno (primera porción del intestino delgado). Los tejidos linfáticos difusos y los nódulos se hallan en la lámina propia en toda la longitud del tubo digestivo (aquí se muestra sólo en el intestino grueso). Los nervios, los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos alcanzan el tubo digestivo a través del mesenterio o a través del tejido conjuntivo contiguo (túnica adventicia en los órganos retroperitoneales).

dentro de la mucosa. El epitelio difiere a lo largo del tubo digestivo y se adapta a la función específica de cada parte del tubo. La mucosa tiene tres funciones principales: **protección**, **absorción** y **secreción.** Las características histológicas de estas capas y sus funciones se describen más adelante en relación con las regiones específicas del tubo digestivo.

El epitelio de la mucosa sirve como una barrera que separa la luz del tubo digestivo del resto del organismo.

La barrera epitelial separa el medio luminal del tubo, que es equivalente al exterior del organismo, de los tejidos y los órganos del cuerpo. La barrera colabora en la protección de la persona contra la entrada de antígenos, gérmenes patógenos y otras sustancias nocivas. En el esófago, un epitelio estratificado plano proporciona protección contra la abrasión física causada por los alimentos ingeridos. En la porción gastrointestinal del tubo digestivo, las uniones herméticas (*zonulae occludens*) entre las células epiteliales cilíndricas de la mucosa, forman una barrera de permeabilidad selectiva. La mayoría de las células epiteliales transportan productos de la digestión y otras sustancias esenciales, como el agua, a través de la célula y hacia el espacio extracelular que está por debajo de las uniones herméticas.

La función absortiva de la mucosa permite el movimiento de los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos hacia los vasos sanguíneos y linfáticos.

La **absorción** de los alimentos digeridos, el agua y los electrolitos es posible debido a las evaginaciones de la mucosa y la submucosa hacia la luz del tubo digestivo. Estas evaginaciones superficiales incrementan mucho la superficie disponible para la absorción y varían en tamaño y orientación. Están compuestas por las siguientes especializaciones estructurales (v. fig. 17-1):

- Los **pliegues circulares**, que son pliegues submucosos orientados en forma circunferencial a lo largo de casi toda la longitud del intestino delgado.
- Las **vellosidades**, que son evaginaciones mucosas que cubren toda la superficie del intestino delgado, el sitio principal de absorción de los productos de la digestión.
- Las **microvellosidades**, que son evaginaciones microscópicas muy juntas en la superficie apical de las células

absortivas intestinales. Estas evaginaciones aumentan aún más la superficie disponible para la absorción.

Además, el **glucocáliz** consiste en glucoproteínas que se proyectan desde la membrana plasmática apical de las células epiteliales absortivas. Provee superficie adicional para la adsorción y contiene enzimas secretadas por las células absortivas que son indispensables para las etapas finales de la digestión de proteínas y sacáridos. El epitelio absorbe en forma selectiva los productos de la digestión tanto para sus propias células como para ser transportados hacia el sistema vascular, para su distribución hacia otros tejidos.

La función secretora de la mucosa provee lubricación y entrega enzimas digestivas, hormonas y anticuerpos a la luz del tubo digestivo.

La **secreción** es realizada principalmente por las glándulas distribuidas en toda la longitud del tubo digestivo. Los diversos productos de secreción proporcionan moco para la lubricación protectora, así como para la amortiguación del revestimiento del tubo, además de sustancias que contribuyen a la digestión, como enzimas, ácido clorhídrico, hormonas peptídicas y agua (v. fig. 17-1). El epitelio mucoso también secreta anticuerpos que recibe desde el tejido conjuntivo subyacente.
Las glándulas del tubo digestivo (v. fig. 17-1) derivan de invaginaciones del epitelio luminal y comprenden:

- **glándulas mucosas,** que se extienden dentro de la lámina propia;
- **glándulas submucosas,** que entregan sus secreciones directamente a la luz de las glándulas mucosas o a través de conductos que atraviesan la mucosa hacia la superficie luminal y
- **glándulas extramurales**, que yacen fuera del tubo digestivo y entregan sus secreciones a través de conductos que atraviesan la pared del intestino para desembocar en la luz. El hígado y el páncreas son glándulas digestivas extramurales (v. cap. 18) que incrementan en gran medida la capacidad secretora del sistema digestivo. Envían sus secreciones hacia el duodeno, la primera parte del intestino delgado.

La lámina propia contiene glándulas, vasos que transportan sustancias absorbidas y componentes del sistema inmunitario.

Como ya se mencionó, las **glándulas mucosas** se extienden dentro de la lámina propia en toda la longitud del tubo digestivo. Además, en varias partes del tubo digestivo (p. ej., el esófago y el conducto anal), la lámina propia contiene aglomeraciones de glándulas secretoras de moco. En general, lubrican la superficie epitelial para proteger la mucosa de agresiones mecánicas y químicas. Estas glándulas se describen más adelante en relación con las regiones específicas del tubo digestivo.

En los segmentos del tubo digestivo donde ocurre la absorción, sobre todo en los intestinos grueso y delgado, los productos absorbidos de la digestión se difunden hacia los **vasos sanguíneos y linfáticos** de la lámina propia para su distribución. Normalmente, los capilares sanguíneos son del tipo fenestrado y recolectan la mayoría de los metabolitos absorbidos. En el intestino delgado, los capilares linfáticos son abundantes y reciben algunos lípidos y proteínas absorbidas. Los **tejidos linfáticos** en la lámina propia funcionan como una barrera inmunitaria integrada que protege contra agentes patógenos y otras sustancias antigénicas que podrían atravesar la mucosa desde la luz del tubo digestivo. El tejido linfático está representado por **tejido linfático difuso**, que consiste en numerosos linfocitos y plasmocitos localizados en la lámina propia y los linfocitos que transitoriamente se hallan en los espacios intercelulares del epitelio;

- **nódulos linfáticos**, con centros germinativos bien desarrollados y
- **eosinófilos,** macrófagos y, a veces, neutrófilos.

El tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos en conjunto se conocen como **tejido linfático asociado con el intestino (GALT)**. En el intestino delgado distal, el **íleon**, gran parte de la lámina propia y de la submucosa está ocupada por aglomeraciones extensas de nódulos, llamadas **placas de Peyer**. Tienen la tendencia a ubicarse en el borde antimesentérico del intestino, es decir, el lado opuesto al de la inserción del mesenterio. En el apéndice vermiforme también hay acumulaciones de nódulos linfáticos.

La muscular de la mucosa forma el límite entre la mucosa y la submucosa.

La **muscular de la mucosa** (muscularis mucosae), la porción más profunda de la mucosa, está compuesta por células musculares lisas dispuestas en una capa interna circular y una capa externa longitudinal. La contracción de este músculo produce el movimiento de la mucosa para formar crestas y valles que facilitan la absorción y la secreción. Este movimiento localizado de la mucosa es independiente del movimiento peristáltico de toda la pared del tubo digestivo.

Submucosa

La submucosa está compuesta por una capa de tejido conjuntivo denso irregular que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, un plexo nervioso y glándulas ocasionales.

La **submucosa** contiene vasos sanguíneos de gran calibre que envían ramas hacia la mucosa, la muscular externa y la serosa. En la submucosa también hay vasos linfáticos y un plexo nervioso. La extensa red nerviosa de la submucosa contiene fibras sensoriales viscerales de origen principalmente simpático, ganglios parasimpáticos (terminales) y fibras nerviosas parasimpáticas preganglionares y posganglionares. Los somas neuronales de los ganglios parasimpáticos y sus fibras nerviosas posganglionares forman el **sistema nervioso entérico**, la tercera división del sistema nervioso autónomo. Este sistema es responsable sobre todo de la inervación de las capas musculares lisas del tubo digestivo y puede funcionar en forma independiente por completo del sistema nervioso central. En la submucosa, la red de fibras nerviosas amielínicas y las células ganglionares constituyen el **plexo submucoso** (también llamado **plexo de Meissner**).

Como ya se mencionó, en algunos sitios de la submucosa aparecen glándulas en forma ocasional. Por ejemplo, están presentes en el esófago y en la porción inicial del duodeno. En los cortes histológicos, la presencia de estas glándulas con frecuencia contribuye a identificar una región o un segmento específico del tubo digestivo.

Muscular externa

En la mayor parte del tubo digestivo, la **muscular externa** está compuesta por dos capas concéntricas de músculo liso relativamente gruesas. Las células en la capa interna forman una espiral apretada, que se describe como una **capa con orientación circular**; mientras que la células de la capa externa forman una espiral laxa que se denomina **capa con orientación longitudinal**. Entre las dos capas musculares se encuentra una delgada lámina de tejido conjuntivo. Dentro de este tejido conjuntivo se apoya el **plexo mientérico** (también denominado **plexo de Auerbach**), que contiene somas de neuronas parasimpáticas posganglionares y neuronas del sistema nervioso entérico (células ganglionares), así como vasos sanguíneos y vasos linfáticos.

Las contracciones de la muscular externa mezclan e impulsan el contenido del tubo digestivo.

La contracción de la capa interna circular de la **muscular externa** comprime y mezcla el contenido del tubo digestivo por constricción luminal; la contracción de la capa externa longitudinal impulsa el contenido por acortamiento del tubo. La contracción rítmica, lenta de estas capas musculares bajo el control del sistema nervioso entérico, produce la **peristalsis** (es decir, ondas contráctiles). La peristalsis se caracteriza por la constricción y el acortamiento de los distintos órganos, lo cual impulsa su contenido a lo largo del tubo digestivo.

Unos pocos sitios del tubo digestivo exhiben variaciones en la muscular externa. Por ejemplo, en la pared de la porción proximal del esófago (el esfínter faringoesofágico) y alrededor del conducto anal (esfínter anal externo), el músculo estriado forma parte de la muscular externa. En el estómago aparece una tercera capa de músculo liso con orientación oblicua, profunda con respecto a la capa circular. Por último, en el intestino grueso, parte de la **capa muscular lisa longitudinal** está engrosada para formar tres bandas longitudinales bien definidas y equidistantes, denominadas **tenias del colon**. Durante la contracción, las tenias del colon facilitan el acortamiento del tubo para mover su contenido.

La capa de músculo liso circular forma esfínteres en sitios específicos a lo largo del tubo digestivo.

En varios puntos a lo largo del tubo digestivo, la **capa muscular circular** está engrosada para formar **esfínteres** o **válvulas**. Desde la orofaringe hasta el extremo distal del tubo, estas estructuras son las siguientes:

- **Esfínter faringoesofágico**. En realidad, la parte inferior del músculo cricofaríngeo se conoce en fisiología como **esfínter esofágico superior**. Éste impide la entrada de aire en el esófago.
- **Esfínter esofágico inferior**. Como su nombre lo implica, este esfínter está localizado en el extremo inferior del esófago y su acción es reforzada por el diafragma que rodea esta parte del esófago, a medida que pasa a la cavidad abdominal. Crea una diferencia de presión entre el esófago y el estómago que evita el reflujo de contenidos gástricos hacia el esófago. La relajación anómala de este esfínter, permite que el contenido ácido del estómago regrese al esófago (reflujo). Si no se trata, este trastorno puede avanzar hasta convertirse en la **enfermedad por reflujo gastroesofágico** (**GERD,** *gastroesophageal reflux disease*), que se caracteriza por la inflamación de la mucosa esofágica (esofagitis por reflujo), constricciones y dificultad para deglutir (disfagia) con dolor torácico asociado.
- **Esfínter pilórico**. Localizado a la altura de la unión del píloro del estómago y el duodeno (esfínter gastroduodenal), controla la liberación del **quimo**, que es el contenido gástrico con digestión parcial, hacia el duodeno.
- **Válvula ileocecal**. Ubicada en el límite entre el intestino delgado y el intestino grueso, impide el reflujo de contenidos del colon con su abundancia de bacterias en el íleon distal, que normalmente contiene poca cantidad de bacterias.
- **Esfínter interno anal**. Este esfínter, el más distal de todos, rodea el conducto anal e impide el paso de la materia fecal hacia el conducto anal desde el recto no distendido.

Serosa y adventicia

La capa más externa del tubo digestivo es la serosa o adventicia.

La **serosa** es una membrana compuesta por una capa de epitelio plano simple que se denomina **mesotelio** y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo subyacente. Es equivalente al peritoneo visceral que se describe en la anatomía macroscópica. La serosa es la capa más superficial de aquellas partes del tubo digestivo que están suspendidos en la cavidad peritoneal. Como tal, la serosa es continua con el **mesenterio** y el revestimiento de la cavidad abdominal.

Los vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre y los troncos nerviosos atraviesan la serosa (desde y hacia el mesenterio) hasta alcanzar la pared del tubo digestivo. En el tejido conjuntivo de la serosa (y del mesenterio) puede aparecer una gran cantidad de tejido adiposo.

Hay partes del tubo digestivo que no poseen una serosa. Estas partes comprenden la porción torácica del esófago y porciones de estructuras abdominales y pelvianas que están fijadas a la pared de la cavidad (duodeno, colon ascendente y descendente, recto y conducto anal. Estas estructuras están adheridas a la pared del abdomen y de pelvis por un tejido conjuntivo, la **adventicia**, que se mezcla con el tejido conjuntivo propio de la pared de la cavidad correspondiente.



ESÓFAGO

El esófago es un tubo muscular fijo que conduce alimentos y líquido desde la faringe hacia el estómago.

El **esófago** atraviesa el cuello y el mediastino, sitios en los que está fijado a las estructuras por medio de tejido conjuntivo. A medida que ingresa en la cavidad abdominal, queda libre por una corta distancia, alrededor de 1 cm a 2 cm. La longitud total del esófago es de unos 25 cm. En un corte transversal (fig. 17-2), la luz en su estado normal colapsado presenta un aspecto ramificado debido a los pliegues longitudinales de la mucosa. Cuando un bolo alimenticio atraviesa el esófago, la luz se expande sin lesionar la mucosa.

La **mucosa** que tapiza el esófago en toda su longitud, tiene un epitelio plano estratificado sin estrato córneo (fig. 17-3 y lámina 54, pág. 654). En muchos animales, no

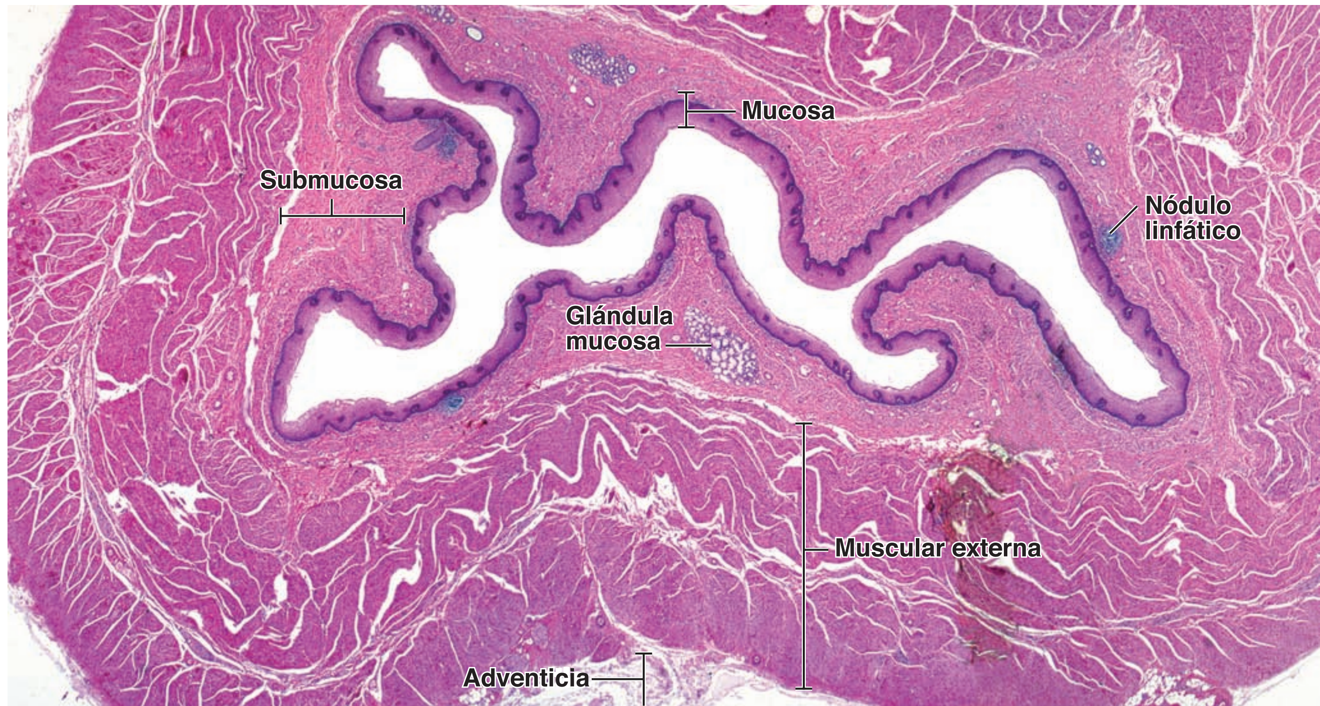


FIGURA 17-2 ▲ **Fotomicrografía del esófago.** Esta fotomicrografía muestra con poco aumento un corte del esófago teñido con H&E, en el que se ve el plegamiento característico de su pared que le imparte un aspecto irregular a la luz. La mucosa está compuesta por un epitelio estratificado plano relativamente grueso, una delgada capa de lámina propia que contiene nódulos linfáticos ocasionales y una muscular de la mucosa. En la submucosa hay glándulas mucosas; sus conductos excretores, que desembocan en la luz del esófago, no se observan en este corte. Por fuera de la submucosa en esta parte del esófago, se encuentra una muscular externa gruesa compuesta por una capa interna de músculo liso de disposición circular y una capa externa de músculo liso organizadas en sentido longitudinal. La adventicia se observa justo por fuera de la muscular externa. 8 ×.

obstante, el epitelio está cornificado, lo cual es un reflejo de la dieta consistente en alimentos toscos. En los seres humanos, las células superficiales pueden exhibir algunos gránulos de queratohialina, pero normalmente la queratinización no se produce. La lámina propia subyacente es semejante a la del resto del tubo digestivo; el tejido linfático difuso está distribuido en toda su extensión y los nódulos linfáticos se presentan, con frecuencia, en la proximidad de los conductos de las glándulas mucosas esofágicas (v. pág. 623). La capa profunda de la mucosa, la muscular de la mucosa, está compuesta por músculo liso organizado en forma longitudinal que comienza aproximadamente a la altura del cartílago cricoides. Es extraordinariamente gruesa en la porción proximal del esófago y se supone que contribuye al acto de la deglución.

La **submucosa** consiste en tejido conjuntivo denso irregular que contiene vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre, fibras nerviosas y células ganglionares. Las fibras nerviosas y las células ganglionares forman el **plexo submucoso (plexo de Meissner)**. Aquí también hay glándulas (v. pág. 619). Además, el tejido linfático difuso y los nódulos linfáticos están presentes sobre todo en las porciones superior e inferior del esófago, donde las glándulas submucosas son más predominantes.

La **muscular externa** se divide en dos estratos musculares, una capa circular interna y una capa longitudinal externa (lámina 54, pág. 654). Esta capa es diferente de la muscular externa del resto del tubo digestivo porque la tercera parte superior está compuesto por músculo estriado, una continuación del músculo de la faringe. En la muscular externa de la tercera parte media del esófago, se mezclan y se entretejen fascículos de músculo estriado y de músculo liso La muscular externa de la tercera parte distal está compuesta sólo por músculo liso, como en el resto del tubo digestivo. Un plexo nervioso, el **plexo mientérico (plexo de Auerbach)**, se halla entre las capas musculares interna y externa. Al igual que en el plexo submucoso (plexo de Meissner), aquí hay fibras nerviosas y células ganglionares. Este plexo inerva la muscular externa y estimula la actividad peristáltica.

Como ya se mencionó, el esófago está fijado a las estructuras contiguas en casi toda su longitud y, por lo tanto, su capa externa está compuesta por adventicia. Después de introducirse en la cavidad abdominal, el resto más corto del tubo está cubierto por serosa, el peritoneo visceral.

Las glándulas mucosas y submucosas del esófago secretan moco para lubricar y proteger la pared luminal.

Las **glándulas** están presentes en la pared del esófago y son de dos tipos. Ambas secretan moco, pero difieren en sus ubicaciones.

- Las **glándulas esofágicas propiamente dichas** están en la submucosa. Estas glándulas están dispersas en toda la longitud del esófago, pero un poco más concentradas en la mitad superior. Son pequeñas glándulas tubuloacinosas compuestas (fig. 17-4). Su conducto excretor está compuesto por epitelio estratificado plano y suele ser visible cuando aparece en un corte porque tiene un aspecto dilatado.
- Las **glándulas esofágicas cardiales** se denominan así por su similitud con las glándulas cardiales del estómago y se encuentran en la lámina propia de la mucosa. Están presentes en la parte terminal del esófago y con frecuencia, aunque no siempre, en la porción inicial del esófago.

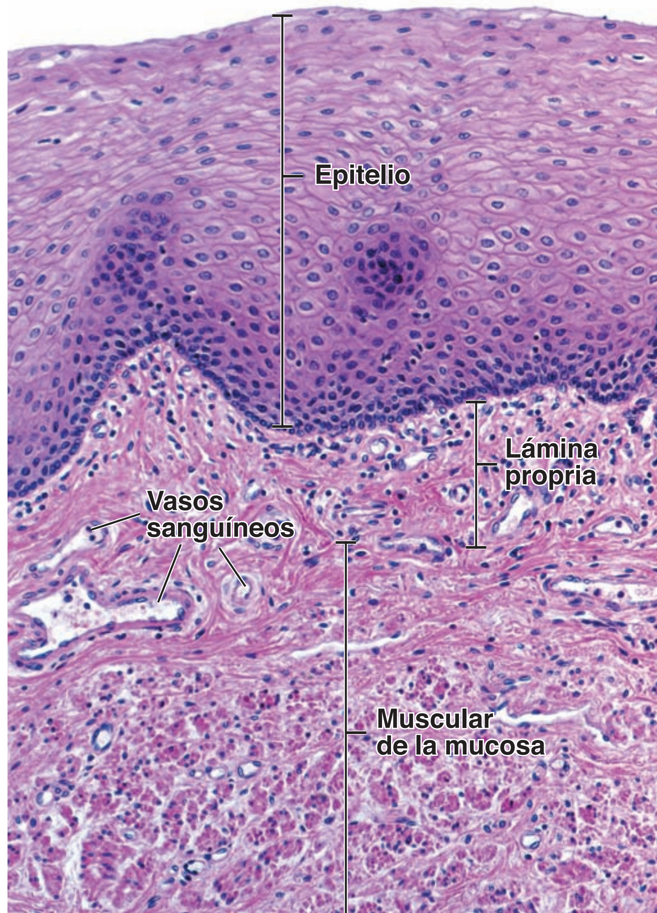


FIGURA 17-3 ▲ Fotomicrografía de la mucosa del esófago. Esta fotomicrografía muestra con más aumento la mucosa de la pared del esófago en un corte teñido con H&E. Se compone de un epitelio estratificado plano, una lámina propia y una muscular de la mucosa. El límite entre el epitelio y la lámina propia es nítido aunque irregular debido a las papilas del tejido conjuntivo. El estrato basal del epitelio se tiñe con intensidad y aparece como una banda oscura porque las células basales son más pequeñas y tienen una relación núcleo a citoplasma elevada. Cabe notar que el tejido conjuntivo de la lámina propia es muy celular y contiene muchos linfocitos. La parte más profunda de la mucosa es la muscular de la mucosa, que se distribuye en dos capas (una interna circular y una externa longitudinal) con una orientación similar a las de la muscular externa. 240 ×.

El moco producido por las glándulas esofágicas propiamente dichas es levemente ácido y sirve como lubricante de la pared luminal. Debido a que la secreción es relativamente viscosa, en los conductos se producen quistes temporales. Las glándulas esofágicas cardiales producen moco neutro. Las glándulas ubicadas cerca del estómago protegen el esófago del reflujo del contenido gástrico. Sin embargo, en ciertas situaciones, su eficacia no es completa y el reflujo excesivo produce pirosis, un trastorno más conocido como **acidez**. Este trastorno puede evolucionar hasta convertirse en una **enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD)** bien establecida.

El músculo de la pared esofágica está inervado por los sistemas nerviosos autónomo y somático.

La **musculatura estriada** en la parte superior del esófago está inervada por neuronas motoras somáticas del **nervio vago**, el nervio craneal X (ubicadas en el núcleo ambiguo). El músculo liso de la parte inferior del esófago está inervado por neuronas motoras viscerales del vago (ubicadas en el núcleo motor dorsal). Estas neuronas motoras establecen sinapsis con las neuronas posinápticas, cuyos somas están ubicados en la pared del esófago.



ESTÓMAGO

El **estómago** es una región dilatada del tubo digestivo que se ubica justo debajo del diafragma. Recibe el bolo de alimento macerado desde el esófago. La mezcla y la digestión parcial del alimento en el estómago por la acción de sus secreciones gástricas, producen una mezcla líquida pulposa denominada **quimo**. El quimo entonces pasa al intestino delgado para continuar el proceso de digestión y absorción.

Desde el punto de vista histológico, el estómago se divide en tres regiones según el tipo de glándula que contiene cada una.

Los anatomistas macroscópicos subdividen el **estómago** en cuatro regiones. El **cardias**, que rodea el orificio esofágico; el **fundus**, que se extiende por encima de un plano horizontal que atraviesa el orificio esofágico (cardial); el **cuerpo**, que se ubica debajo de ese plano y la **porción pilórica**, que es la región con forma de embudo que desemboca en el **píloro**, la región estrecha distal del esfínter entre el estómago y el duodeno. Los histólogos también subdividen el estómago, pero sólo en tres regiones (fig. 17-5). Estas subdivisiones no se basan en la ubicación sino en los tipos de glándulas que aparecen en la mucosa gástrica. Las regiones histológicas son las siguientes:

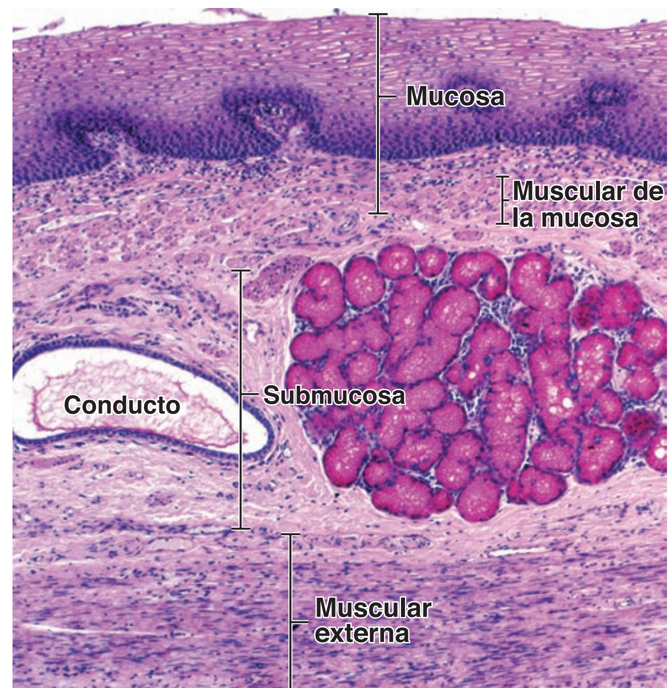


FIGURA 17-4 ▲ Fotomicrografía de una glándula esofágica submucosa. Esta fotomicrografía muestra un corte del esófago teñido con mucicarmín. En la submucosa se observan una glándula esofágica, teñida de rojo intenso por el carmín, y un conducto excretor contiguo. Estas pequeñas glándulas tubuloalveolares compuestas producen moco que lubrica la superficie epitelial del esófago. Nótese el moco teñido dentro del conducto excretor. La submucosa restante está compuesta por tejido conjuntivo denso irregular. La capa interna de la muscular externa (*abajo*) está compuesta por músculo liso de disposición circular. 110 ×.

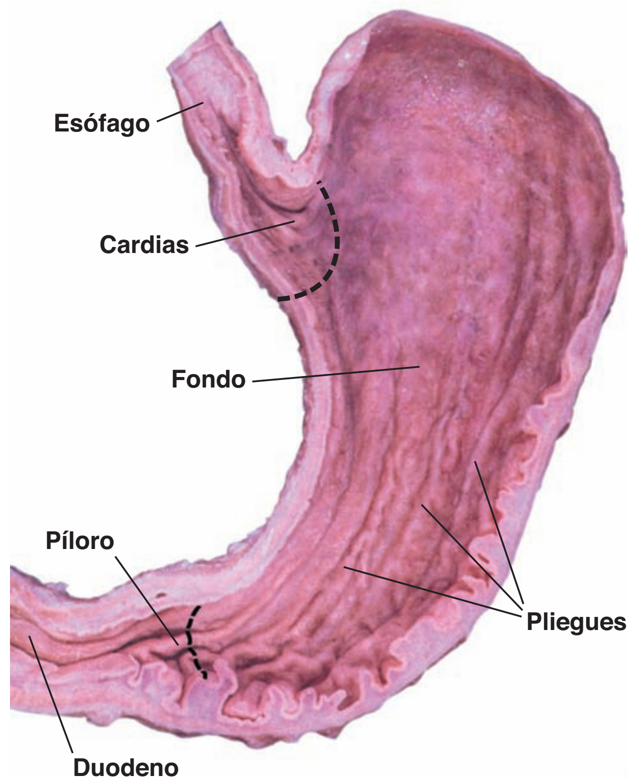


FIGURA 17-5 ▲ Fotografía de un estómago humano hemiseccionado. Esta fotografía muestra la superficie mucosa de la pared posterior de estómago. Se observan abundantes pliegues longitudinales. Estos pliegues o rugae permiten que el estómago se distienda a medida que se va llenando. Las divisiones histológicas del estómago son diferentes de las anatómicas. Las primeras están basadas en los tipos de glándulas que se encuentran en la mucosa. Desde el punto de vista histológico, la porción del estómago contigua a la desembocadura del esófago es la región cardial (*cardias*) en la que se localizan las glándulas cardiales. Una *línea de puntos* señala su límite aproximado. Una región un poco más grande que conduce hacia el esfínter pilórico, la región pilórica (*píloro*), contiene las glándulas pilóricas. Otra *línea de puntos* indica su límite aproximado. El resto del estómago, la región fúndica (*fondo*), se ubica entre las dos *líneas de puntos* y contiene las glándulas fúndicas (gástricas).

- La **región cardial (cardias)**, la parte cercana al orificio esofágico, que contiene las glándulas cardiales (fig. 17-6 y lámina 55, pág. 656)
- La **región pilórica (píloro)**, la parte proximal con respecto al esfínter pilórico, que contiene las glándulas pilóricas
- La **región fúndica (fundus)**, la parte más grande del estómago que está situada entre el cardias y el píloro y contiene las **glándulas gástricas** o fúndicas (v. fig. 17-6)

Mucosa gástrica

Los pliegues longitudinales rugosos de la submucosa permiten que el estómago se distienda cuando se llena.

El **estómago** presenta el mismo modelo estructural general en toda su extensión, que consiste en una mucosa, una submucosa, una muscular externa y una serosa. La exploración de la **superficie interna** del estómago vacío permite descubrir varios pliegues longitudinales o rugosidades denominados **rugae** (arrugas gástricas). Estos pliegues son prominentes en las regiones más estrechas del estómago, pero están poco desarrollados en la porción superior (v. fig. 17-5). Cuando el estómago se distiende por completo, la rugae, compuesta por la mucosa y la submucosa subyacente, casi desaparece. La rugae no modifica la extensión de la superficie total, sino que sirve para adaptar las capas luminales a la expansión y el llenado del estómago.

Al observar la superficie del estómago con una lupa, se detecta que regiones más pequeñas de la mucosa están formadas por surcos o hendiduras poco profundas que dividen la mucosa en regiones sobresalientes irregulares denominadas **regiones mamiladas** o sólo **mamilones**. Estos surcos acrecientan un poco la extensión de la superficie de la mucosa para la secreción.

Con un mayor aumento, pueden observarse muchos orificios en la superficie de la mucosa. Éstos son las **fositas gástricas** o **fovéolas,** que se ven muy bien con el microscopio electrónico de barrido (fig. 17-7). Las glándulas gástricas desembocan en el fondo de las fovéolas.

Células mucosas superficiales tapizan la superficie interna del estómago y de las fositas gástricas.

El epitelio que reviste la superficie y las fositas gástricas del estómago es cilíndrico simple. Las células cilíndricas se denominan **células mucosas superficiales**. Cada célula posee una gran dilatación apical llena de **gránulos de mucinó-**

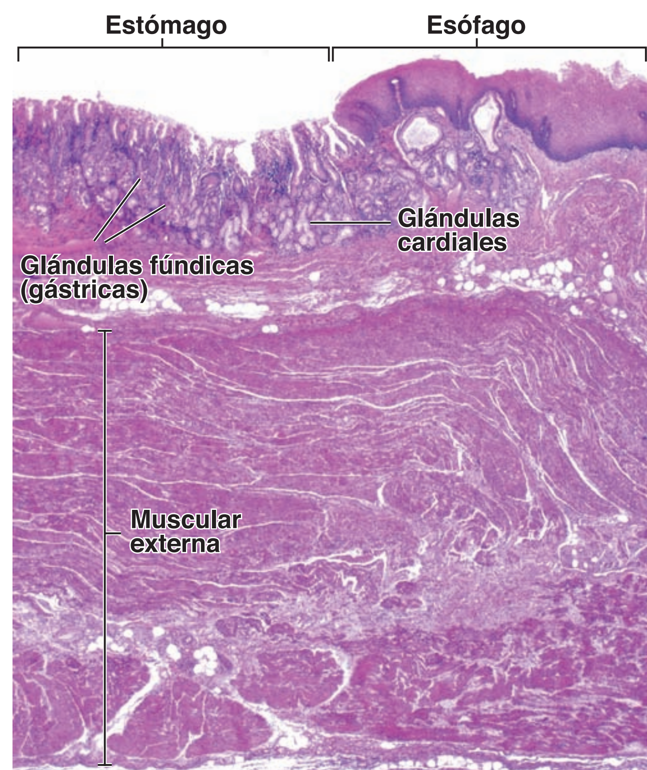
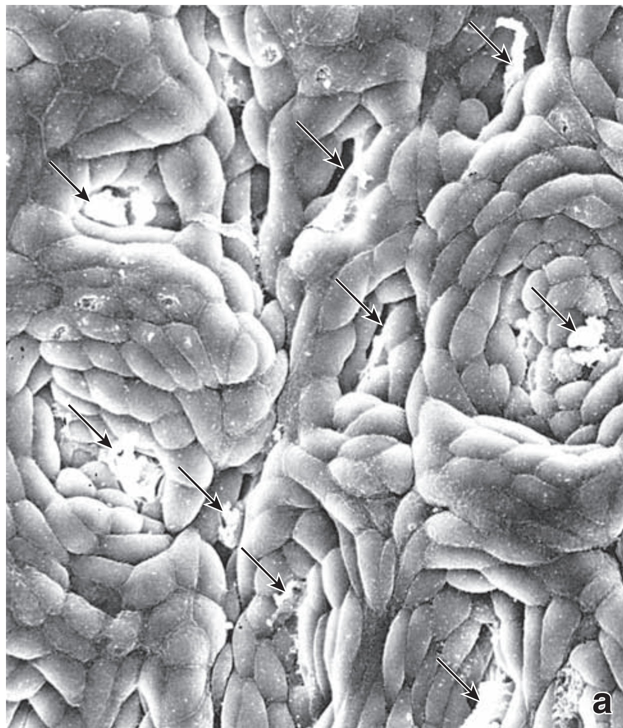


FIGURA 17-6 ▲ Fotomicrografía de la transición esofagogástrica. Esta fotomicrografía con poco aumento muestra la transición entre el esófago y el estómago. En la transición esofagogástrica, termina de manera súbita el epitelio estratificado plano del esófago y comienza el epitelio cilíndrico simple de la mucosa del estómago. La superficie del estómago contiene muchas depresiones bastante profundas, denominadas fovéolas o fositas gástricas, que están formadas por el epitelio superficial. Las glándulas cercanas al esófago, o sea las glándulas cardiales, se extienden desde el fondo de estas fositas. Las glándulas fúndicas (gástricas) también se originan en la base de las fositas gástricas y pueden verse en el resto de la mucosa. Obsérvese la muscular externa bastante gruesa. 40 ×.



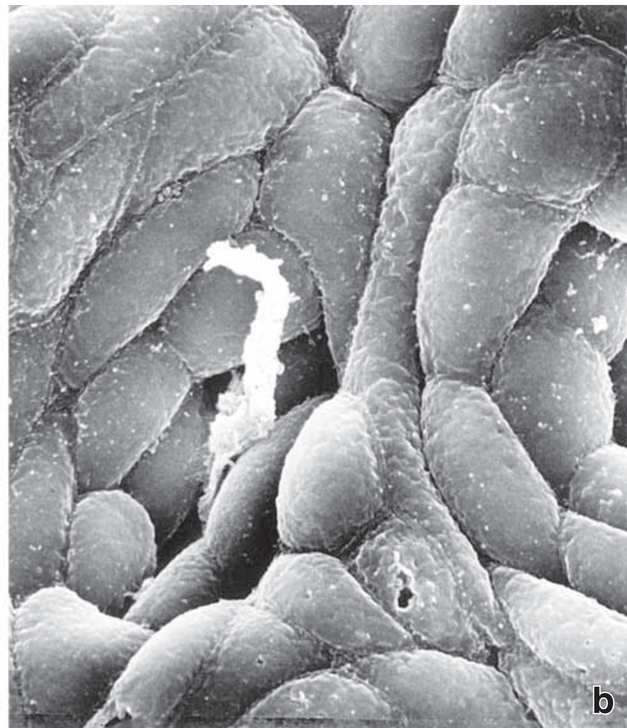


FIGURA 17-7 ▲ Superficie mucosa del estómago. a. Fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del estómago. Las fositas gástricas contienen material de secreción, en su mayor parte moco (*flechas*). El moco de la superficie se ha eliminado para que se vean las células mucosas superficiales. 1 000 ×. **b.** Una imagen con más aumento muestra la superficie apical de las células mucosas superficiales que tapizan el estómago y las fositas gástricas. Cabe destacar la forma alargada poligonal de las células. 3 000 ×.

geno, que crean una lámina glandular de células (fig. 17-8). La dilatación por el cúmulo de gránulos ocupa la mayor parte del volumen de la célula. Normalmente aparece vacío en los cortes teñidos con hematoxilina y eosina (H&E) de rutina porque el mucinógeno se pierde durante la fijación y la deshidratación. Sin embargo, cuando el mucinógeno se conserva por una fijación adecuada, los gránulos se tiñen en forma intensa con azul de toluidina y con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff). La tinción con azul de toluidina indica la presencia de muchos grupos aniónicos fuertes en la glucoproteína de la mucina, entre los cuales se destaca el bicarbonato.

El núcleo y el aparato de Golgi de las células mucosas superficiales están ubicados debajo de la acumulación de gránulos de mucinógeno. La región basal de la células contiene pequeñas cantidades de retículo endoplásmico rugoso (RER), que puede impartir una basofilia leve al citoplasma cuando se observa en especímenes bien preservados.

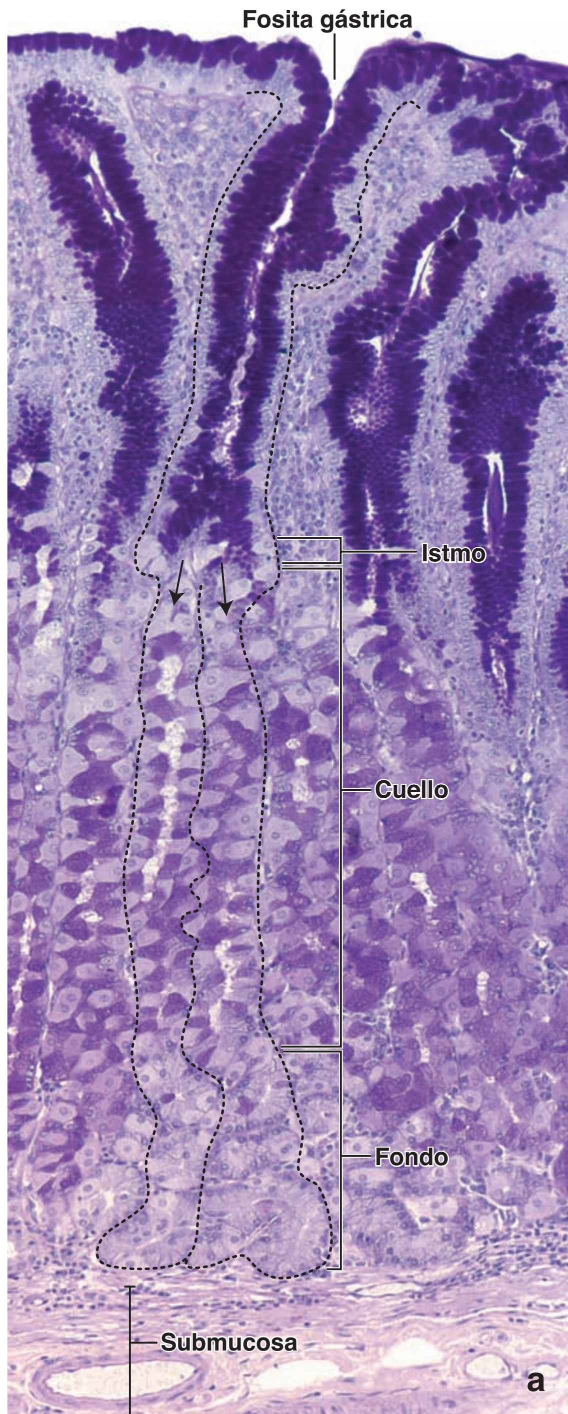
La secreción mucosa de las células mucosas superficiales se describe como **moco visible** dado su aspecto turbio. Forma una gruesa cubierta viscosa gelificada que se adhiere a la superficie epitelial y la protege contra la abrasión de los componentes más ásperos del quimo. Además, su **concentración alta de bicarbonato y potasio** protege el epitelio del contenido ácido de los jugos gástricos. El bicarbonato que torna alcalino el moco, es secretado por las células superficiales pero su restricción dentro de la cubierta mucosa impide que se mezcle con los contenidos de la luz gástrica. Por último, parece que las **prostaglandinas (PGE_2)** desempeñan un papel importante en la protección de la mucosa gástrica. Estimulan la secreción de bicarbonatos e incrementan el espesor de la capa mucosa con vasodilatación asociada en la lámina propia. Esta acción mejora el suministro de sustancias nutritivas a cualquier región lesionada de la mucosa gástrica, lo cual torna óptimas las condiciones para la reparación del tejido.

El revestimiento del estómago no cumple una función absortiva importante. No obstante, la mucosa gástrica puede absorber algunas sales, agua y compuestos químicos liposolubles. Por ejemplo, el alcohol y ciertos fármacos, como la aspirina y los antiinflamatorios no esteroides (AINE), ingresan a la lámina propia mediante la lesión del epitelio superficial. Aún las pequeñas dosis de aspirina suprimen la producción de prostaglandinas protectoras por la mucosa gástrica. Además, el contacto directo de la aspirina con la pared del estómago, interfiere con las propiedades hidrófobas de la mucosa gástrica.

Glándulas fúndicas de la mucosa gástrica

Las glándulas fúndicas producen el jugo gástrico del estómago.

Las **glándulas fúndicas**, también llamadas **glándulas gástricas**, están presentes en toda la mucosa gástrica, excepto en las regiones relativamente pequeñas ocupadas por las glándulas cardiales y pilóricas. Las **glándulas fúndicas** son glándulas tubulares simples ramificadas que se extienden desde el fondo de las fositas gástricas hasta la muscular de la mucosa (v. fig. 17-8). Entre la **fovéola** y la glándula que está debajo, se encuentra un segmento corto conocido como **istmo**. El istmo de la glándula fúndica es un sitio de ubicación de células madre (nicho de células madre) en el cual estas células se replican y se diferencian. Las células destinadas a convertirse en células mucosas superficiales migran hacia arriba en la fositas gástricas en dirección a la superficie de la mucosa del estómago. Otras células migran hacia abajo para mantener la población del epitelio de la glándula fún-



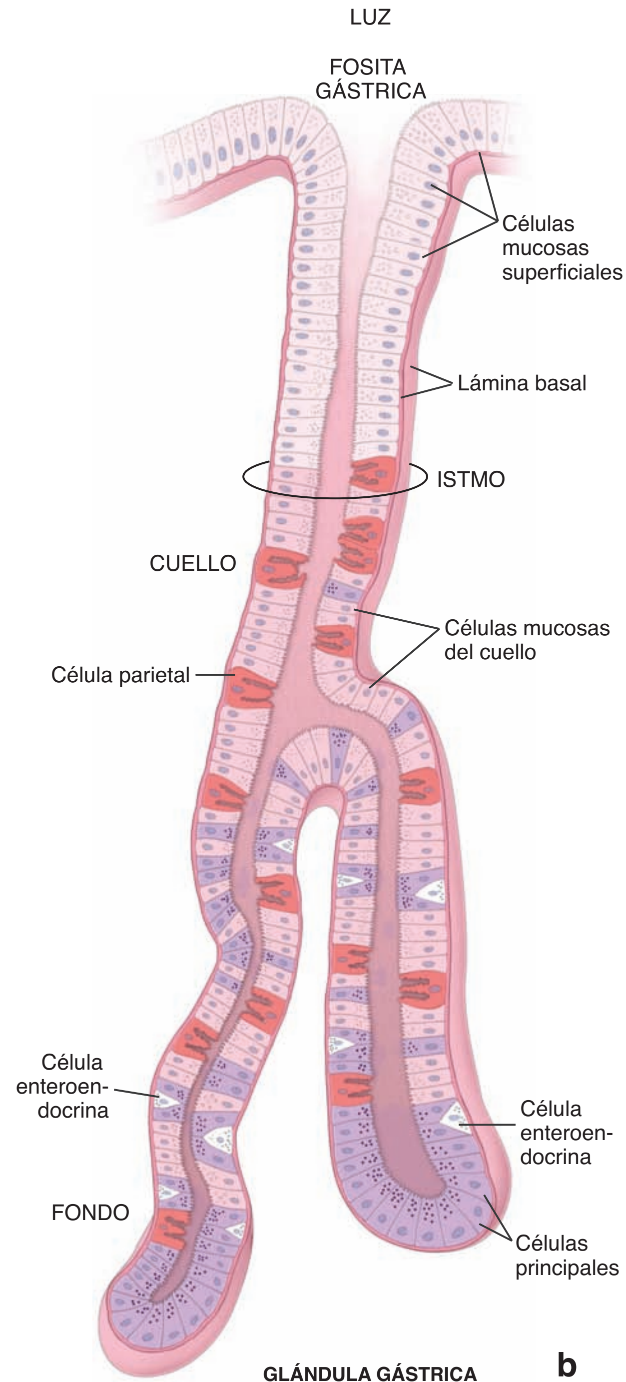


FIGURA 17-8 ▲ Glándulas gástricas. a. En esta fotomicrografía se ve la mucosa fúndica en un preparado teñido con azul Alcian/PAS para detectar mucinas. Nótese que el epitelio superficial se invagina para formar las fositas gástricas. Las células de la mucosa superficial y las células que tapizan las fositas gástricas se identifican con facilidad en este preparado porque el moco neutro que hay dentro de estas células se tiñe en forma intensa. Una de las fositas gástricas y sus glándulas fúndicas asociadas están delimitadas por las *líneas de puntos*. Esta glándula es tubular simple ramificada (las *flechas* indican el patrón de ramificación). Se extiende desde el fondo de la fosita gástrica hasta la muscular de la mucosa. Nótense los segmentos de la glándula: el istmo corto, el sitio de las divisiones celulares; el cuello bastante largo y un fondo más corto y más amplio. La secreción mucosa de las células del cuello es diferente de la producida por las células mucosas superficiales, como lo demuestra la tinción *púrpura más clara* en esta región de la glándula. 320×. **b.** Diagrama esquemático de una glándula gástrica, que ilustra la relación de la glándula con la fosita gástrica. Nótese que la región del istmo contiene células en división y células indiferenciadas; la región del cuello contiene células mucosas del cuello, células parietales y células enteroendocrinas, incluso células captadoras y descarboxiladoras de precursores amínicos (APUD). Las células parietales son células acidófilas grandes con forma de pera (piramidales o piriformes) que están en toda la glándula. El fondo de la glándula contiene sobre todo células principales, algunas células parietales y varios tipos de células enteroendocrinas.

dica. Normalmente, varias glándulas desembocan en una sola fosita gástrica. Cada glándula posee un **segmento de cuello** estrecho y relativamente largo y una base o **segmento fúndico** más corto y más amplio. La base de la glándula suele dividirse en dos y, a veces, en tres ramas que se enrollan levemente cerca de la muscular de la mucosa. Las células de las glándulas gástricas producen jugo gástrico (cerca de 2 l/día), que contiene gran variedad de sustancias. Además de agua y de electrolitos, el jugo gástrico contiene cuatro componentes principales:

- **Ácido clorhídrico (HCl)** en una concentración que oscila entre 150 mmol/l y 160 mmol/l, lo que le imparte al jugo gástrico un pH bajo (<1 a 2). Lo producen las **células parietales** e inicia la digestión de la proteína de la dieta (promueve la hidrólisis ácida de sustratos). También convierte el pepsinógeno inactivo en la enzima activa pepsina. Dado que el HCl es bacteriostático, la mayoría de las bacterias que entran al estómago con el alimento ingerido se destruye. Sin embargo, algunas bacterias pueden adaptarse al pH bajo de los contenidos gástricos. La ***helicobacter pylori*** contiene una gran cantidad de ureasa, la enzima que hidroliza la urea, en su citoplasma y en su membrana plasmática. La enzima altamente activa crea una "nube de amoníaco" básica protectora alrededor de la bacteria, que le permite sobrevivir en el medio ácido del estómago (cuadro 17-1).
- **Pepsina**, una poderosa enzima proteolítica. Se forma a partir del **pepsinógeno** proveniente de las **células principales** por acción del HCl a un pH inferior a 5. La pepsina hidroliza proteínas a pequeños péptidos al escindir los enlaces peptídicos internos. Los péptidos son digeridos adicionalmente hasta sus aminoácidos constitutivos por las enzimas que hay en el intestino delgado.
- **Moco**, una cubierta protectora ácida para el estómago secretada por varios tipos de células mucoproductoras. El moco y los bicarbonatos atrapados dentro de la cubierta mucosa mantienen un pH neutro y contribuyen a la llamada **barrera fisiológica de la mucosa gástrica**. Además, el moco actúa como una barrera física entre las células de la mucosa gástrica y el material ingerido que está dentro de la luz del estómago.
- **Factor intrínseco**, una glucoproteína secretada por las **células parietales** que se fija a la vitamina B12. Es indispensable para la absorción de esta vitamina, lo cual se produce en la porción distal del íleon. La falta de factor intrínseco conduce a la **anemia perniciosa** y a la **insuficiencia de vitamina B12** (v. cuadro 17-1).

Además, la **gastrina** y otras hormonas y secreciones de tipo hormonal son producidas por las **células enteroendocrinas** en las glándulas fúndicas y son secretadas hacia la lámina propia, donde ingresan a la circulación o actúan localmente sobre otras células epiteliales gástricas.

CUADRO 17-1 Correlación clínica: anemia perniciosa y enfermedad ulcerosa péptica

La **aclorhidria** es una enfermedad autoinmunitaria crónica que se caracteriza por la destrucción de la mucosa gástrica. Por consiguiente, ante la falta de células parietales, no se secreta factor intrínseco, lo cual conduce a la aparición de la **anemia perniciosa**. La carencia de **factor intrínseco** es la causa más común de la **insuficiencia de vitamina B_{12}**. Sin embargo, otros factores como la proliferación excesiva de las bacterias anaeróbicas gramnegativas en el intestino delgado, se asocian con la insuficiencia de la vitamina B_{12}.Estas bacterias se fijan al complejo vitamina B_{12}–factor intrínseco e impiden su absorción. Las infestaciones por platelmintos parásitos también producen síntomas clínicos de anemia perniciosa. Debido a que el hígado tiene grandes reservas de vitamina B_{12}, la enfermedad suele pasar inadvertida hasta mucho después de que han ocurrido alteraciones importantes en la mucosa gástrica.

Otra causa de secreción reducida del factor intrínseco y la ulerior anemia perniciosa es la pérdida de epitelio gástrico en la gastrectomía parcial o total. La pérdida del epitelio gástrico funcional también ocurre en la **enfermedad ulcerosa péptica (PUD)** crónica o recidivante. Con frecuencia, aún las regiones ulceradas curadas producen factor intrínseco insuficiente. La pérdida repetida del epitelio y la cicatrización posterior de la mucosa gástrica pueden reducir en forma significa la cantidad de mucosa funcional.

Los **fármacos antagonistas de los receptores histamínicos H_2**, como la ranitidina (Zantac) y la cimetidina (Tagamet), que bloquean la unión de la histamina a sus receptores en la mucosa gástrica, suprimen la producción de ácido y de factor intrínseco y se han utilizado mucho en el tratamiento de las úlceras pépticas. Estos fármacos evitan una mayor erosión de la mucosa y promueven la curación de la superficie previamente erosionada. Sin embargo, su uso prolongado puede causar insuficiencia de vitamina B_{12}. En fecha reciente, se han diseñado nuevos inhibidores de bomba protónicas (p. ej., el omeprazol y el lansoprazol) que inhiben la acción de la ATPasa H^+/K^+. Estos fármacos suprimen la producción ácida en las células parietales sin afectar la secreción del factor intrínseco.

Si bien en general se creía que las células parietales eran la diana directa de los fármacos antagonistas de los receptores H_2, estudios recientes con una combinación de hibridación **in situ**, histoquímica y tinción con anticuerpos han permitido comprobar inesperadamente que los plasmocitos secretores de inmunoglobulina A (IgA) y algunos de los macrófagos en la lámina propia exhiben una reacción positiva para el ARNm del receptor de gastrina y no las células parietales. Estos hallazgos indican que los fármacos utilizados para tratar las úlceras pépticas actuarían directamente sobre los plasmocitos o los macrófagos y que estas células, entonces, transmitirían sus efectos a las células parietales para inhibir la secreción de HCl. El factor que media la interacción entre las células del tejido conjuntivo y las células epiteliales aún no se ha identificado.

No obstante, datos recientes indican que la mayor parte de las úlceras pépticas (95 %) en realidad es causada por una infección crónica de la mucosa gástrica producida por la bacteria **helicobacter pylori**. En su superficie se expresan antígenos lipopolisacáridos que imitan a los de las células epiteliales gástricas humanas. Esta simulación parece causar una tolerancia inicial al patógeno por parte del sistema inmunitario del hospedador, lo que contribuye a acrecentar la infección y finalmente estimula la producción de anticuerpos. Estos anticuerpos contra la **H. pylori** se fijan a la mucosa gástrica y lesionan las células epiteliales. El tratamiento incluye la erradicación de la bacteria con el uso de antibióticos. Estos tratamientos para la enfermedad ulcerosa han tornado infrecuentes las intervenciones quirúrgicas comunes del pasado.

Las glándulas fúndicas están compuestas por cuatro tipos celulares con funciones diferentes.

Las células que componen las glándulas fúndicas pertenecen a cuatro tipos funcionales. Cada una tiene un aspecto distintivo. Además, también están presentes las células indiferenciadas que dan origen a los tipos celulares maduros. Las diversas células que constituyen la glándula son las siguientes:

- **Células mucosas del cuello**
- **Células principales o adelomorfas**
- **Células parietales** o **delomorfas**, también llamadas *células oxínticas*
- **Células enteroendocrinas**
- **Células madre adultos indiferenciados**

Las células mucosas del cuello están localizadas en la región del cuello de la glándula y se entremezclan con las células parietales.

Como su nombre lo indica, las **células mucosas del cuello** están localizadas en la región del cuello de la glándula fúndica. Entre los grupos de estas células suele haber células parietales entremezcladas. La célula mucosa del cuello es mucho más corta que la célula mucosa superficial y contiene bastante menos mucinógeno en el citoplasma apical. En consecuencia, estas células no exhiben una dilatación apical prominente. Además, el núcleo tiene la tendencia a ser esferoidal en comparación con el núcleo alargado más prominente de la célula mucosa superficial.

Las células mucosas del cuello secretan un **moco soluble** menos alcalino en comparación con el **moco turbio** o **insoluble** muy alcalino producido por la célula mucosa superficial. La liberación de gránulos de mucinógeno es inducida por la estimulación vagal y, por lo tanto, la secreción desde estas células no se produce en el estómago en reposo. Estas células mucosas del cuello se diferencian a partir de los células madre que se localizan en la región del cuello de la glándula fúndica. Se consideran precursores inmaduros de las células mucosas superficiales.

Las células principales están ubicadas en la parte profunda de las glándulas fúndicas.

Las **células principales** o **adelomorfas** son típicas células secretoras de proteínas (fig. 17-9 y lámina 57, pág. 660). El RER abundante en el citoplasma basal le imparte a esta región de la célula un aspecto basófilo, mientras que el citoplasma apical es eosinófilo debido a la presencia de las vesículas secretoras, también denominadas *gránulos de cimógeno* por su contenido de precursores enzimáticos. La basofilia, en particular, permite una fácil identificación de estas células en cortes teñidos con H&E. La eosinofilia puede ser débil o estar ausente cuando las vesículas secretoras no están preservadas en forma adecuada. Las células principales secretan **pepsinógeno** y una lipasa débil. En contacto con el jugo gástrico ácido, el pepsinógeno se convierte en pepsina, una enzima proteolítica.

Las células parietales secretan HCl y factor intrínseco.

Las **células parietales, delomorfas** u **oxínticas**, se encuentran en el cuello de las glándulas fúndicas entre las células mucosas del cuello y en la parte profunda de la glándula. Estas células tienen la tendencia a ser más abundantes en los segmentos superior y medio del cuello. Son células grandes, a veces binucleadas, y en algunos cortes aparecen triangulares con el vértice dirigido hacia la luz de la glándula y la base apoyada sobre la lámina basal. El núcleo es esferoidal y el citoplasma se tiñe con eosina y otros colorantes ácidos. Su tamaño y sus propiedades tintoriales distintivas, permiten distinguirlas con facilidad de las demás células de las glándulas fúndicas.

Al examinarlas con el microscopio electrónico de transmisión (MET), se observa que las células parietales (fig. 17-10) poseen un extenso **sistema de canalículos intracelulares** que se comunican con la luz de la glándula. Desde la superficie de los canalículos se proyecta una gran cantidad de microvellosidades y en el citoplasma contiguo a ellos hay un **sistema membranoso tubulovesicular** complejo. En una célula en proceso de secreción activa aumenta la cantidad de microvellosidades en los canalículos y el sistema tubulovesicular se reduce mucho o desaparece. Las membranas del sistema tubulovesicular sirven como un reservorio de membrana plasmática que contiene **bombas protónicas** activas. Este material membranoso puede insertarse en la membrana plasmática de los canalículos para incrementar la extensión de su superficie y la cantidad de bombas protónicas disponibles para la producción de ácido. Mitocondrias abundantes con crestas complejas y muchos gránulos en la matriz proveen la gran cantidad de energía necesaria para la secreción de ácido.

El HCl se produce en la luz de los canalículos intracelulares.

Las **células parietales** presentan tres tipos diferentes de receptores de membrana para sustancias que activan la secreción de HCl: **receptores de gastrina**, **receptores histamínicos H_2** y **receptores acetilcolínicos M_3**. La activación del receptor de gastrina por la **gastrina**, una hor-

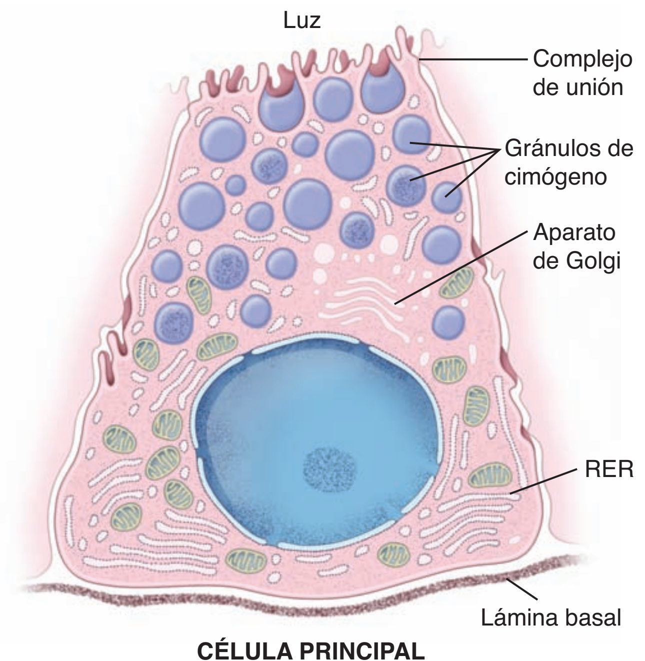


FIGURA 17-9 ▲ Diagrama de una célula principal. La gran cantidad de RER en la porción basal de la intensa tinción basófila en esta región. Las vesículas secretoras (gránulos de cimógeno), que contienen pepsinógeno y una lipasa débil, no siempre se conservan en forma adecuada y, por lo tanto, la tinción en la región apical de la célula es un tanto variable. Esta célula produce y secreta la enzima precursora de la secreción gástrica.

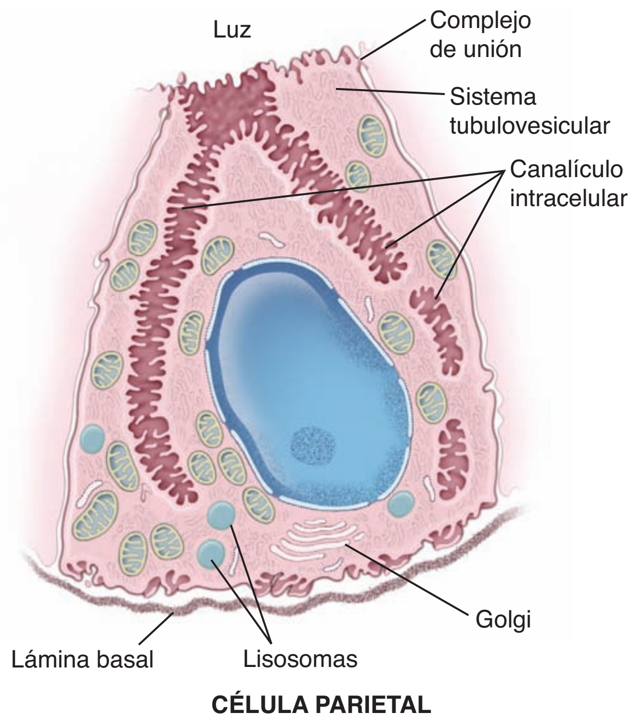


FIGURA 17-10 ▲ Diagrama de la célula parietal. El citoplasma de la célula parietal se tiñe mucho con la eosina por la abundancia de membrana que forma los canalículos intracelulares, el sistema tubulovesicular y las mitocondrias y por la escasez de ribosomas. Esta célula produce HCl y factor intrínseco.

mona péptida gastrointestinal, es el mecanismo principal para la estimulación de células parietales (cuadro 17-2). Después de la estimulación, ocurren varios fenómenos que conducen a la producción de HCl (fig. 17-11):

- **Producción de iones H^+** en el citoplasma de la célula parietal por acción de la enzima anhidrasa carbónica. Esta enzima hidroliza ácido carbónico (H_2CO_3) a H^+ y HCO_3^-. El dióxido de carbono (CO_2), necesario para la síntesis del ácido carbónico, se difunde hacia la célula a través de la membrana basal desde los capilares sanguíneos de la lámina propia.
- **Transporte de iones H^+** desde el citoplasma a través de la membrana hacia la luz de los canalículos por acción de la bomba protónica ATPasa H^+/K^+. Al mismo tiempo, se transporta K^+ desde los canalículos hasta el citoplasma celular en intercambio por los iones H^+.
- **Transporte de iones K^+ y Cl^-** desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz de los canalículos a través de la activación de los conductos de K^+ y Cl^- (uniportadores) en la membrana plasmática.
- **Formación de HCl** a partir del H^+ y del Cl^- que se transportaron hacia la luz de los canalículos.

En los seres humanos, el **factor intrínseco** es secretado por las células parietales (en otras especies las encargadas de hacerlo son las células principales). Su secreción es estimulada por los mismos receptores que desencadenan la secreción del ácido gástrico. El **factor intrínseco** es una glucoproteína de 44 kDa que forma un complejo con la **vitamina B_{12}** en el estómago y en el duodeno, un paso necesario para la absorción posterior de la vitamina en el íleon. Los autoanticuerpos dirigidos contra el factor intrínseco o las células parietales mismas conducen a la insuficiencia del factor, lo que genera la malabsorción de la vitamina B_{12} y la **anemia perniciosa** (v. cuadro 17-1).

Las células enteroendocrinas secretan sus productos hacia la lámina propia o hacia los vasos sanguíneos subyacentes.

Las **células enteroendocrinas** se encuentran en todos los niveles de la glándula fúndica, aunque tienden a ser más prevalentes en la base (cuadro 17-3). En general, pueden distinguirse **dos tipos de células enteroendocrinas** a lo largo del tubo digestivo. La mayor parte son células pequeñas que se apoyan sobre la lámina basal y no siempre alcanzan la luz; estas células se conocen como **células enteroendocrinas "cerradas"** (fig. 17-12a y b y lámina 57, pág. 660). Sin embargo, algunas poseen una extensión citoplasmática delgada con microvellosidades que están expuestas a la luz glandular (fig. 17-12c); estas células se denominan **células enteroendocrinas "abiertas"**. En la actualidad, se sabe que las células abiertas son **quimiorreceptores primarios** que toman muestras de los contenidos de la luz glandular y liberan hormonas según la información obtenida en ese proceso. Los receptores del gusto, semejantes a los encontrados en los corpúsculos gustativos de la mucosa bucal especializada (pág. 576-577), detectan los sabores dulce, amargo y umami y ahora se han identificado en la superficie libre de las células enteroendocrinas abiertas. Pertenecen a las familias T1R y

CUADRO 17–2 Correlación clínica: síndrome de Zollinger-Ellison

La secreción excesiva de **gastrina** suele tener su origen en un tumor de las células enteroendocrinas que producen la hormona y se localiza en el duodeno o en los islotes pancreáticos. Este trastorno, conocido como **síndrome de Zollinger-Ellison o gastrinoma**, se caracteriza por la secreción excesiva de ácido clorhídrico (HCl) por las células parietales que son estimuladas en forma continua. El exceso de ácido no puede neutralizarse en forma adecuada en el duodeno, por lo que conduce a la formación de úlceras gástricas y duodenales. Las úlceras gástricas están presentes en el 95 % de los pacientes con este síndrome y son seis veces más prevalentes que las ulceras duodenales. Los pacientes con Zollinger-Ellison pueden experimentar dolor abdominal intermitente, diarrea, y esteatorrea (deposiciones con gran cantidad de grasa). En los pacientes asintomáticos que sufren una ulceración grave del estómago y del intestino delgado, en especial si no responden al tratamiento convencional, también debe sospecharse la presencia de un tumor que produce el exceso de gastrina. El tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison antes comprendía el bloqueo de los receptores de membrana de la célula parietal que estimulan la producción de HCL. En la actualidad, los inhibidores de la bomba de protones se han convertido en el tratamiento de elección para el control de la hipersecreción de HCl. Además, la extirpación quirúrgica del tumor, siempre que sea posible, remueve la fuente de producción de gastrina y alivia los síntomas.

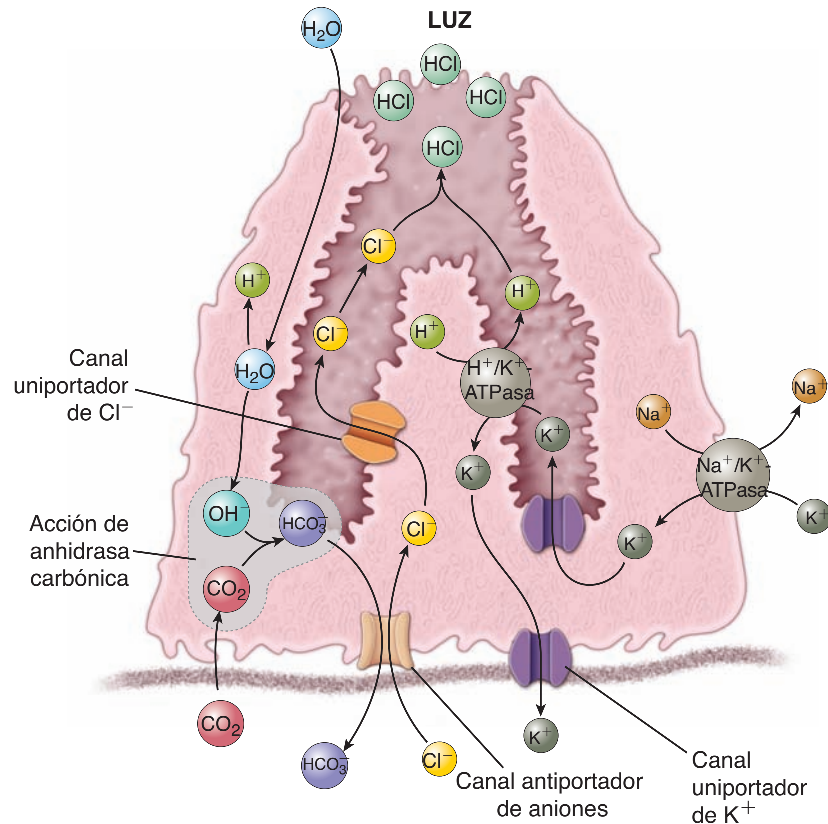


FIGURA 17-11 ▲ **Diagrama de la síntesis de HCL por la célula parietal.** Después de la estimulación de la célula parietal, la producción de HCL ocurre en varias etapas. El dióxido de carbono (CO_2) de la sangre se difunde hacia la célula a través de la membrana basal para formar H_2CO_3. El H_2CO_3 se disocia en H^+ y HCO_3^-. La reacción es catalizada por la anhidrasa carbónica, que conduce a la producción de iones H^+ en el citoplasma, los que después son transportados a través de la membrana hacia la luz del canalículo intracelular por la bomba protónica ATPasa H^+/K^+. Al mismo tiempo, el K^+ que hay dentro del canalículo se transporta hacia la célula en intercambio con los iones H^+. Los iones Cl^- también son transportados desde el citoplasma de la célula parietal hacia la luz del canalículo mediante los conductos de Cl^- que hay en la membrana. Después se forma el HCl a partir del H^+ y el Cl^-. Los conductos aniónicos de HCO_3^-/Cl^- mantienen la concentración normal de ambos iones en la célula, al igual que la ATPasa Na^+/K^+ en la membrana celular basolateral.

CUADRO 17–3 Consideraciones funcionales: sistema endocrino gastrointestinal

Las **células enteroendocrinas** son células especializadas que se hallan en la mucosa del tubo digestivo. Comprenden menos del 1 % de todas las células epiteliales en el tubo digestivo, pero como un todo forman el "órgano" endocrino más grande del organismo. Las células enteroendocrinas también se encuentran en los conductos del páncreas, del hígado y del sistema respiratorio, otro derivado endodérmico que se origina por invaginación del epitelio del intestino anterior embrionario. Puesto que se parecen mucho a las células neurosecretoras del sistema nervioso central (SNC) que secretan muchas de las mismas hormonas, moléculas de señalización y agentes reguladores, las células enteroendocrinas también se denominan **células neuroendocrinas**. La mayoría de estas células no se agrupa en cúmulos en ninguna parte específica del tubo digestivo. En cambio, se distribuyen en forma aislada por todo el epitelio gastrointestinal. Por esta razón, se describen como parte constitutiva de un **sistema neuroendocrino difuso (DNES)**. La figura 17-13 muestra las partes del tubo digestivo desde las cuales se producen los péptidos gastrointestinales. Una excepción notable a este patrón de distribución se encuentra en el páncreas. Aquí, las células enteroendocrinas, derivadas de los brotes pancreáticos que también se originan del intestino anterior embrionario, forman acumulaciones especializadas que se conocen como **islotes endocrinos de Langerhans** (v. pág. 700).

Según la opinión actual, el DNES comprende tanto neuronas como células endocrinas que comparten características comunes, como la expresión de marcadores específicos (p. ej., neuropéptidos, cromograninas y enzimas procesadoras de neuropéptidos) y la presencia de gránulos de secreción de centro denso. Los productos de secreción de las células enteroendocrinas derivan de una variedad de genes; se expresan de diferentes formas a causa del empalme y el procesamiento diferencial alternativos. La secreción de células enteroendocrinas es regulada por los receptores acoplados a proteína G y por la actividad de la tirosina cinasa. Existen indicios de que la cromogranina A regula la biosíntesis de los gránulos de secreción de centro denso, mientras que la cromogranina B controla la clasificación y el envasado de los péptidos producidos en las vesículas secretoras. La tabla 17-1 enumera hormonas gastrointestinales importantes, sus sitios de origen y sus funciones principales. Las transformaciones neoplásicas de las células del DNES son responsables por el desarrollo de **tumores neuroendocrinos gastroenteropancráticos (GEP)**. Estos tumores son neoplasmas raros del tubo digestivo y del páncreas que a menudo secretan agentes con actividad hormonal, lo que produce síndromes clínicos bien definidos. El apéndice es el sitio gastrointestinal más común donde se originan tumores neuroendocrinos. El ejemplo clásico es el **síndrome carcinoide** causado por la liberación de una variedad de sustancias con actividad hormonal por células tumorales. Los síntomas incluyen diarrea (debida a la serotonina), episodios de enrojecimiento, broncoconstricción y valvulopatía cardiaca derecha.

Algunas células enteroendocrinas pueden clasificarse, desde el punto de vista funcional, como **células que captan y descarboxilan precursores amínicos (APUD)**. Sin embargo, no deben confundirse con las células APUD derivadas de la cresta neural embrionaria y que migran hacia otros sitios en el organismo. Las células APUD secretan una variedad de sustancias reguladoras en tejidos y órganos, entre los cuales se incluyen el epitelio respiratorio, la médula suprarrenal, los islotes de Langerhans, la glándula tiroides (células parafoliculares) y la hipófisis (glándula pituitaria). Las células enteroendocrinas se diferencian a partir de la progenie de las mismas células madre de las que derivan todas las demás células epiteliales del tubo digestivo. El hecho

(continúa en página 630)

CUADRO 17–3 Consideraciones funcionales: sistema endocrino gastrointestinal (cont.)

de que dos células diferentes puedan producir productos similares no implica que tengan el mismo origen.

Las células enteroendocrinas no sólo producen hormonas gastrointestinales como la gastrina, la grelina, la secretina, la colecistocinina (CCK), los péptidos inhibidores gástricos (GIP) y la motilina, sino que también producen **hormonas paracrinas**. Una hormona paracrina se diferencia de las hormonas endocrinas porque se difunde localmente hacia su célula diana en lugar de ser transportada por el torrente sanguíneo hacia la misma. Una sustancia bien conocida que parece actuar como una hormona paracrina dentro del tubo digestivo y el páncreas es la somatostatina, la cual inhibe otras células endocrinas gastrointestinales y de los islotes pancreáticos.

Además de las hormonas gastrointestinales establecidas, varios péptidos gastrointestinales aún no se han clasificado en forma definitiva como hormonas u hormonas paracrinas. Estos péptidos se denominan **candidatos hormonales** u **hormonas presuntas.**

Otros agentes con actividad local que se han aislado de la mucosa gastrointestinal son los **neurotransmisores**. Estos agentes se liberan de las terminaciones nerviosas cercanas a la célula diana, a menudo el músculo liso de la muscular de la mucosa, la muscular externa o la túnica media de un vaso sanguíneo. Las células enteroendocrinas también pueden secretar neurotransmisores que activan neuronas aferentes y enviar señales al SNC y a la división entérica del sistema nervioso autónomo. Además de la acetilcolina (que no es un péptido), los péptidos que se encuentran en las fibras nerviosas del tubo digestivo son péptidos intestinales vasoactivos (VIP), bombesina y encefalinas. Por lo tanto, un péptido particular puede ser producido por las células endocrinas y paracrinas y también pueden localizarse en las fibras nerviosas.

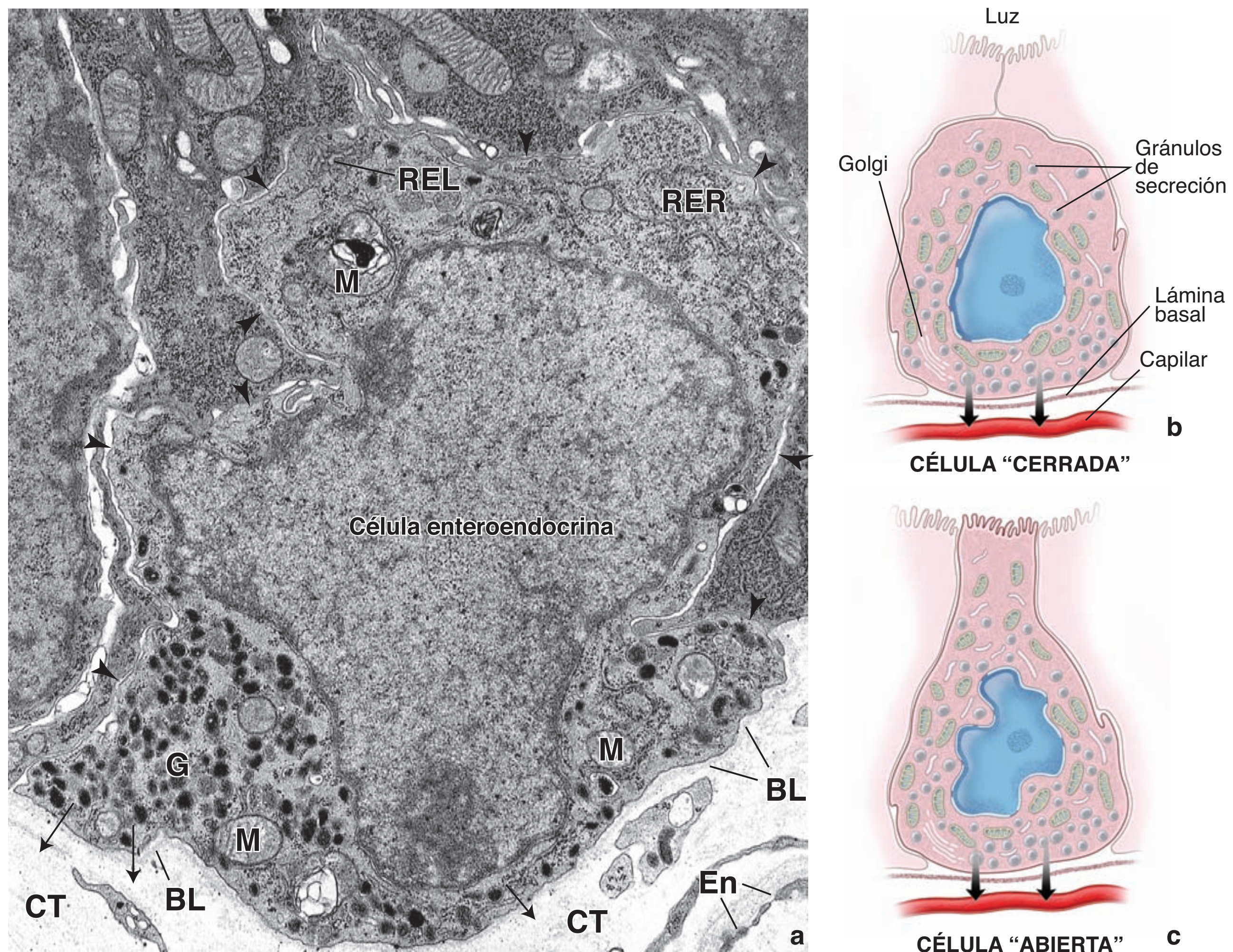


FIGURA 17-12 ▲ Fotomicrografía electrónica y diagramas de las células enteroendocrinas. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra un ejemplo de luna célula enteroendocrina "cerrada". Las *puntas de flecha* marcan el límite entre la célula enteroendocrina y las células epiteliales contiguas. La base de la célula enteroendocrina se apoya en la lámina basal (*BL*). Esta célula no se extiende a la superficie epitelial o luminal. Los abundantes gránulos de secreción (*G*) de la base celular se secretan hacia el tejido conjuntivo (*CT*) a través de la lámina basal, en el sentido que señalan las *flechas*. *En*, endotelio del capilar; *M*, mitocondria; *RER*, retículo endoplásmico rugoso; *REL*, retículo endoplásmico liso. **b.** Este diagrama de una célula enteroendocrina "cerrada" muestra que la célula no llega a la superficie epitelial. Los gránulos de secreción suelen desaparecer durante el preparado histológico de rutina. Debido a que la célula no posee otros orgánulos con propiedades tintoriales distintivas, los núcleos aparecen rodeados por una pequeña cantidad de citoplasma claro, en los cortes teñidos con H&E. **c.** La célula enteroendocrina "abierta" se extiende hasta la superficie epitelial. Las microvellosidades en la superficie apical de estas células poseen receptores del gusto y son capaces de detectar estímulos dulces, amargos y umami. Estas células actúan como células quimiorreceptoras que vigilan el medio en la superficie del epitelio y participan en la regulación de la secreción de las hormonas gastrointestinales

T2R de receptores acoplados a proteína G que se describen en el capítulo 16. La secreción desde las células cerradas, sin embargo, es regulada por el contenido luminal en forma indirecta a través de mecanismos nerviosos y paracrinos.

Las microfotografías electrónicas permiten observar pequeños gránulos de secreción limitados por membrana en todo el citoplasma; sin embargo, en los cortes teñidos con H&E es normal que los gránulos hayan desaparecido y el citoplasma se vea claro debido a la falta de suficiente material tingible. Si bien estas células suelen ser difíciles de identificar debido a su pequeño tamaño y a la falta de tinción distintiva, el citoplasma celular claro a veces se destaca en contraste con las células principales o parietales contiguas, lo cual permite su fácil reconocimiento.

Los nombres dados a las células enteroendocrinas en la bibliografía hacía referencia a su capacidad de tinción con sales de plata y cromo (es decir, células enterocromafines, células argentafines y células argirófilas). En la actualidad, estas células se identifican y se caracterizan por métodos inmunoquímicos de tinción que detectan los más de 20 agentes reguladores peptídicos y polipeptídicos de tipo hormonal que secretan (en la fig. 17-13 y en las tablas 17-1 y 17-2 se mencionan muchos de estos agentes y se describen sus acciones). Con la ayuda del MET, se han identificado al menos 17 tipos diferentes de células enteroendocrinas, según el tamaño, la forma y la densidad de sus gránulos de secreción.

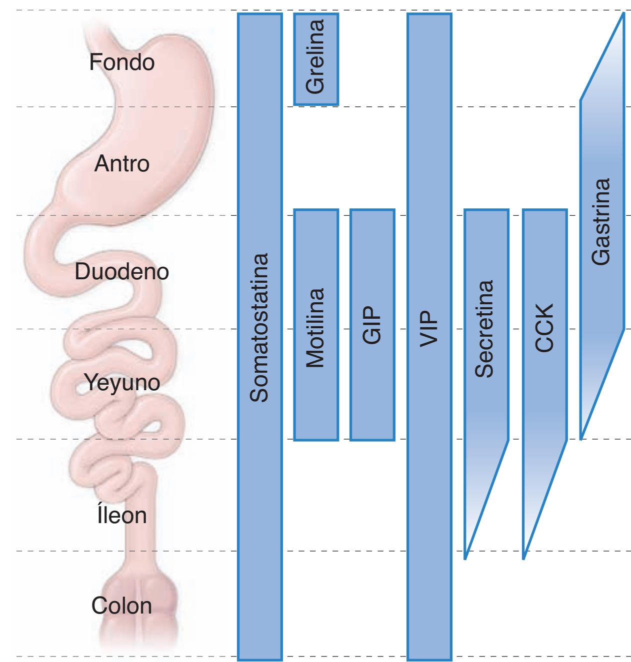


FIGURA 17-13 ▲**Hormonas gastrointestinales.** Este diagrama esquemático muestra la distribución de las hormonas peptídicas gastrointestinales producidas por las células enteroendocrinas en el tubo digestivo. *CCK*, colecistocinina; *VIP*, péptido intestinal vasoactivo; *GIP*, péptido inhibidor gástrico.

Glándulas cardiales de la mucosa gástrica

Las glándulas cardiales están compuestas por células secretoras de moco.

Las **glándulas cardiales** están limitadas en una región estrecha del estómago (el cardias) que rodea el orificio esofágico. Su secreción, en combinación con la de las glándulas cardiales esofágicas, contribuye al jugo gástrico y ayuda a proteger el epitelio esofágico contra el reflujo gástrico. Las glándulas son tubulares, algo tortuosas y a veces ramificadas (fig. 17-14 y lámina 56, pág. 658). Están compuestas principalmente por células secretoras de moco, con ocasionales células enteroendocrinas entremezcladas. Las células mucusecretoras son de aspecto semejante al de las células de las glándulas cardiales

TABLA 17-1 Acciones fisiológicas de algunas hormonas gastrointestinales

		Acción principal	
Hormona	**Sitio de síntesis**	**Estimula**	**Inhibe**
Gastrina	Células G del estómago	Secreción ácida gástrica	
Grelina	Células G del estómago	Secreción de GH Apetito y percepción de hambre	Metabolismo de los lípidos Utilización de grasa en el tejido adiposo
Colecistocinina (CCK)	Células I del duodeno y el yeyuno	Contracción de la vesícula biliar Secreción de enzimas pancreáticas Secreción del ión bicarbonato por el páncreas Crecimiento pancreático	Vaciamiento gástrico
Secretina	Células S del duodeno	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción del ión bicarbonato por el páncreas Crecimiento pancreático	Secreción ácida gástrica
Péptido inhibidor gástrico (GIP)	Células K del duodeno y el yeyuno	Liberación de insulina	Secreción ácida gástrica
Motilina	Células Mo del duodeno y el yeyuno	Motilidad gástrica Motilidad intestinal	

GH, hormona de crecimiento.
Modificado de Johnson LR, ed. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

TABLA 17-2 Acciones fisiológicas de otras hormonas gastrointestinales

		Acción principal	
Hormona	**Sitio de síntesis**	**Estimula**	**Inhibe**
Candidatos hormonales			
Polipéptido pancreático	Células PP del páncreas	Vaciamiento gástrico y movilidad intestinal	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción de bicarbonato por el páncreas
Péptido YY	Células L del íleon y el colon	Absorción de electrolitos y agua en el colon	Secreción ácida gástrica Vaciamiento gástrico Ingesta de alimentos
Péptido símil glucagón 1 (GLP-1)	Células L del íleon y el colon	Liberación de insulina	Secreción ácida gástrica Vaciamiento gástrico
Hormonas paracrinas			
Somatostatina	Células D de la mucosa de todo el tubo digestivo		Liberación de gastrina Secreción ácida gástrica Liberación de otras hormonas GI
Histamina	Mucosa de todo el tubo digestivo	Secreción ácida gástrica	
Hormonas neuroendocrinas			
Bombesina	Estómago	Liberación de gastrina	
Encefalinas	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	Contracción del músculo liso	Secreción intestinal
Péptido inhibidor vasoactivo (VIP)	Mucosa y músculo liso de todo el tubo digestivo	Secreción de enzimas pancreáticas Secreción intestinal	Smooth muscle contraction Contracción del músculo liso Contracción de esfínteres

GI, gastrointestinal.

Modificado de Johnson LR, ed. Essential Medical Physiology. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998.

esofágicas. Poseen un núcleo basal aplanado y el citoplasma apical normalmente está repleto de gránulos de mucinógeno. Un segmento corto del conducto formado por células cilíndricas con núcleos alargados, se interpone entre la porción secretora de la glándula y las fositas poco profundas hacia las cuales secretan las glándulas. El conducto es el sitio en el cual se producen las células mucosas superficiales y las células glandulares.

Glándulas pilóricas de la mucosa gástrica

Las células de las glándulas pilóricas son similares a las células mucosas superficiales y contribuyen a proteger la mucosa pilórica.

Las **glándulas pilóricas** están ubicadas en el antro pilórico (la parte del estómago entre el fundus y el píloro). Son glándulas tubulares, enrolladas y ramificadas (lámina 58, pág. 662). La luz es relativamente amplia y las células secretoras presentan un aspecto similar al de las células mucosas superficiales, lo cual señala una secreción bastante viscosa. Las células enteroendocrinas se encuentran intercaladas dentro del epitelio glandular junto con células parietales ocasionales. Las glándulas se vacían dentro de las fositas gástricas profundas que ocupan cerca de la mitad del espesor de la mucosa (fig. 17-15).

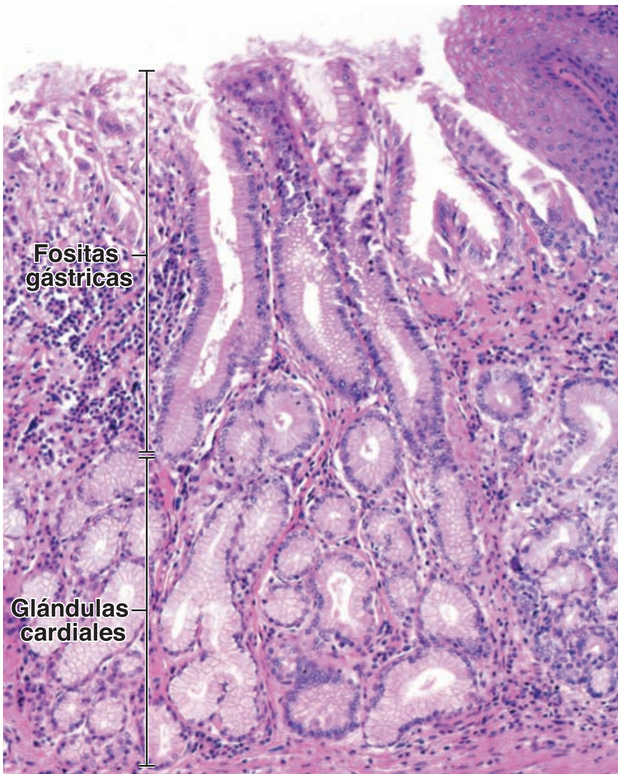


FIGURA 17-14 ▲ Fotomicrografía de glándulas cardiales. Esta fotomicrografía muestra la transición esofagogástrica. Nótese la presencia del epitelio estratificado plano del esófago en el *ángulo superior derecho* de la fotomicrografía. Las glándulas cardiales son tubulares, un poco tortuosas y a veces ramificadas. Están compuestas principalmente por células mucosecretoras de aspecto similar al de las células de las glándulas esofágicas. La secreción mucosa alcanza la luz de la fosita gástrica a través de un conducto breve que contiene células cilíndricas. 240 ×.

Renovación celular epitelial en el estómago

Las células mucosas superficiales se renuevan aproximadamente cada 3 a 5 días.

La vida media relativamente corta de las **células mucosas superficiales**, de 3 a 5 días, está compensada por la activi-

dad mitótica en el istmo, que es el segmento estrecho que hay entre la fosita gástrica y la glándula fúndica (fig. 17-16). El istmo de la glándula fúndica contiene una reserva de células madre hísticos que sufren actividad mitótica y permiten la renovación celular continua. La mayoría de las células recién producidas en este sitio, se convierten en células mucosas superficiales. Estas células migran hacia arriba a lo largo de la pared de la fosita hasta la superficie luminal del estómago y finalmente se exfolian hacia la luz del estómago.

Las células de las glándulas fúndicas poseen una vida media bastante prolongada.

Otras células del istmo migran hacia abajo hasta las glándulas gástricas para dar origen a las células parietales, principales, mucosas glandulares y enteroendocrinas que constituyen el epitelio glandular. Estas células poseen una vida media relativamente larga. Las **células parietales** poseen la vida media más larga, alrededor de 150 a 200 días. Si bien estas células evolucionan a partir de los mismos células madre indiferenciados, su vida media es muy diferente. En fecha reciente se ha planteado la hipótesis de que las células parietales pueden originarse a partir de un hongo llamado ***neurospora crassa*** que antiguamente vivía en relación simbiótica con las células del estómago humano. El fundamento de esta hipótesis es que la bomba protónica humana (ATPasa H^+/K^+) que se encuentra en las células parietales guarda una semejanza genética notable con las bombas protónicas de este organismo. Se cree que el ADN fúngico fue translocado y posteriormente



FIGURA 17-16 ▲ Fotomicrografía de una célula en división en el istmo de una glándula pilórica. Las fositas gástricas en esta fotomicrografía se seccionaron en un plano oblicuo al eje de la fosita. Cabe notar que en este corte, las fositas gástricas (*flechas*) pueden reconocerse como invaginaciones del epitelio superficial que están rodeadas por la lámina propia. La lámina propia es muy celular debido a la presencia de gran cantidad de linfocitos. 240 ×. **Recuadro.** Con este aumento mayor de la región indicada por el *rectángulo* se puede ver una célula en división en el istmo. 580 ×.



FIGURA 17-15 ▲ Fotomicrografía de las glándulas pilóricas. En esta fotomicrografía se ve un corte de la pared del píloro. Las glándulas pilóricas son bastante rectas en la mayor parte de su longitud pero se enrollan cerca de la muscular de la mucosa. La luz es relativamente amplia y las células secretoras presentan un aspecto similar al de las células de la mucosa superficial, que indica una secreción bastante viscosa. Estas células están restringidas en la mucosa y vierten su secreción en las fositas gástricas. Pero el límite entre las fositas y las glándulas es difícil de determinar en los preparados de rutina teñidos con H&E. 120 ×.

incorporado al núcleo de los células madre, quizás con la colaboración de un virus.

Se estima que las **células principales** y las **células enteroendocrinas** viven entre 60 y 90 días antes de ser reemplazadas por nuevas células que migran hacia abajo desde el istmo. La **célula mucosa del cuello**, en cambio, posee una vida media mucho más corta, de unos 6 días.

Lámina propia y muscular de la mucosa (muscularis mucosae)

La **lámina propia** del estómago es relativamente escasa y está restringida en los espacios estrechos que rodean las fositas gástricas y las glándulas. La estroma está compuesta en gran parte por fibras reticulares con células musculares lisas y fibroblastos asociados. Otros componentes incluyen células del sistema inmunitario, es decir, linfocitos, plasmocitos, macrófagos y algunos eosinófilos. Cuando se produce una inflamación, como suele ser el caso, los neutrófilos también pueden ser prominentes. Además se encuentran nódulos linfáticos ocasionales, que a menudo se introducen en forma parcial en la muscular de la mucosa.

La **muscular de la mucosa** está compuesta por dos capas bastante delgadas, que en general están dispuestas como una capa circular interna y una capa longitudinal externa. En algunas regiones, existe una tercera capa; su orienta-

ción tiende a ser en un patrón circular. Finos haces de células musculares lisas, se extienden hacia la superficie a través de la lámina propia desde la capa interna de la muscular de la mucosa. Se cree que estas células musculares lisas en la lámina propia contribuyen a la expulsión de las secreciones de las glándulas gástricas.

Submucosa gástrica

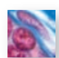
La **submucosa** está compuesta por tejido conjuntivo denso que contiene cantidades variables de tejido adiposo y vasos sanguíneos, así como fibras nerviosas y células ganglionares que componen el **plexo submucoso (plexo de Meissner)**. Este último inerva los vasos de la submucosa y el músculo liso de la muscular de la mucosa.

Muscular externa gástrica

La **muscular externa** del estómago tradicionalmente se describe como compuesta por una capa longitudinal externa, una capa circular media y una capa oblicua interna. Esta descripción puede ser engañosa, ya que discernir las capas bien definidas no resulta fácil. Al igual que con otros órganos huecos esferoidales (p. ej., la vesícula biliar, la vejiga urinaria y el útero), el músculo liso de la muscular externa del estómago está orientado en una forma más aleatoria que lo que el término *capa* implica. Además, la capa longitudinal está ausente en gran parte de las superficies gástricas anterior y posterior y la capa circular está poco desarrollada en la región periesofágica. Desde el punto de vista funcional, la disposición de las capas musculares es importante, ya que está relacionada con su papel en el mezclado del quimo durante el proceso digestivo, así como con su capacidad para desplazar el contenido con digestión parcial hacia el intestino delgado. Entre las capas musculares se encuentran grupos de células ganglionares y haces de fibras nerviosas amielínicas. En conjunto forman el **plexo mientérico (de Auerbach)**, que inerva las capas musculares.

Serosa gástrica

La **serosa** del estómago es como la que ya se describió para el tubo digestivo en general. Es continua con el peritoneo parietal de la cavidad abdominal a través del omento mayor y con el peritoneo visceral del hígado a través del omento menor. Aparte de eso, no exhibe características especiales.



INTESTINO DELGADO

El intestino delgado es el componente más largo del tubo digestivo; mide más de 6 m y se divide en tres porciones anatómicas:

- El **duodeno** (~25 cm de longitud) es la primera porción y la más corta y ancha del intestino delgado. Comienza a la altura del píloro del estómago y termina en el ángulo duodenoyeyunal (lámina 59, pág. 664).
- El **yeyuno** (~2,5 m de longitud) comienza en el **ángulo duodenoyeyunal** y constituye las dos quintas partes proximales del intestino delgado. Cambia sus características morfológicas en forma gradual hasta convertirse en el íleon (lámina 60, pág. 666).
- El **íleon** (~3,5 m de longitud) es una continuación del yeyuno y constituye las tres quintas partes distales del intestino delgado. Termina en la **válvula ileocecal**, la unión del íleon distal y el ciego (lámina 61, pág. 668).

El intestino delgado es el sitio principal para la digestión de alimentos y para la absorción de los productos de la digestión.

El quimo del estómago ingresa en el duodeno, hacia donde también se envían las enzimas del páncreas y la secreción biliar hepática para continuar con el proceso de solubilización y de digestión. Las enzimas, en particular las disacaridasas y las dipeptidasas, también se localizan en el glucocáliz de las microvellosidades de los **enterocitos**, que son las **células absortivas intestinales**. Estas enzimas contribuyen al proceso digestivo al completar la degradación de la mayoría de los sacáridos y proteínas en monosacáridos y aminoácidos, que después se absorben (cuadro 17-4). El agua y los electrolitos que llegan al intestino delgado con el quimo y las secreciones pancreáticas y hepáticas también se reabsorben en el intestino delgado, en particular en la porción distal.

Los pliegues circulares, las vellosidades y las microvellosidades incrementan la extensión de la superficie absortiva del intestino delgado.

La superficie absortiva del intestino delgado está amplificada por el tejido y las especializaciones celulares de la mucosa y de la submucosa.

- Los **pliegues circulares,** también conocidos como *válvulas de Kerckring*, son repliegues transversales permanentes que contienen un centro de submucosa. Cada pliegue circular rodea entre la mitad y las dos terceras partes de la circunferencia de la luz (fig. 17-17). Los pliegues comienzan a aparecer a unos 5 cm a 6 cm después del píloro. Son más abundantes en la porción distal del duodeno y en el comienzo del yeyuno y su tamaño y frecuencia se reducen desde la mitad del íleon.
- Las **vellosidades** son evaginaciones digitiformes o foliáceas singulares de la mucosa, que se extienden dentro de la luz intestinal en una distancia de 0,5 mm a 1,5 mm desde la superficie mucosa teórica (fig. 17-18). Las vellosidades cubren por completo la superficie del intestino delgado, lo que le imparte un aspecto aterciopelado cuando se examina a simple vista.
- Las **microvellosidades** de los enterocitos proporcionan la principal ampliación de la superficie luminal. Cada célula posee varios miles de microvellosidades muy juntas que son visibles con el microscopio óptico y le imparten a la región apical de la célula un aspecto estriado, el así llamado **borde estriado**. Los enterocitos y sus microvellosidades se describen más adelante.

Las vellosidades y las glándulas intestinales, junto con la lámina propia, el GALT asociado y la muscular de la mucosa, constituyen los rasgos esenciales de la mucosa del intestino delgado.

Las **vellosidades**, como se mencionó, son proyecciones o evaginaciones de la mucosa. Están compuestas por un centro de tejido conjuntivo laxo cubierto por un epitelio cilíndrico simple. El centro de la vellosidad es una extensión de la lámina propia, que contiene una abundancia de fibroblastos, células musculares lisas, linfocitos, plasmocitos, eosinófilos, macrófagos y una red de capilares sanguíneos fenestrados,

CUADRO 17–4 Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos

La membrana plasmática de las microvellosidades del enterocito participa tanto en la digestión como en la absorción. Las enzimas digestivas están ancladas en la membrana plasmática y sus grupos funcionales se extienden hacia fuera para formar el glucocáliz. Esta disposición acerca los productos finales de la digestión a su sitio de absorción. Entre las enzimas se encuentran las peptidasas y las disacaridasas. La membrana plasmática de las microvellosidades apicales también contienen la enzima **enteropeptidasa (enterocinasa)**, la cual reviste particular importancia en el duodeno, donde convierte tripsinógeno en tripsina. La tripsina puede continuar, entonces, la conversión adicional de tripsinógeno en tripsina y la tripsina convierte otros varios cimógenos pancreáticos en sus enzimas activas (fig. C17-4.1). en los párrafos que siguen, se reseña digestión y la absorción de los tres tipos principales de sustancias nutritivas.

La digestión final de los **hidratos de carbono** la realizan las enzimas unidas a las microvellosidades de los enterocitos (fig. C17-4.2). La galactosa, la glucosa y la fructosa son absorbidas directamente por los capilares venosos y son transportadas al hígado a través de los vasos del sistema hepático portal. Algunos infantes y un gran porcentaje de los adultos no pueden tolerar la leche ni los productos lácteos no fermentada debido a la ausencia de lactasa, la disacaridasa que divide la lactosa en galactosa y glucosa. Si estas personas ingieren leche, sufren distensión abdominal por gas producido por la digestión bacteriana de la lactosa no procesada y padecen diarrea. El trastorno se alivia por completo si se elimina la lactosa (disácarido lácteo) de la dieta. En algunas personas, la intolerancia a la leche también se puede aliviar en forma parcial o total mediante el uso de productos lácteos reducidos en lactosa o de tabletas de lactasa (enzima que digiere la lactosa), que se expenden en el comercio como fármacos de venta libre.

Los **triglicéridos** se degradan a glicerol, monoacilgliceroles y ácidos grasos de cadenas corta, mediana y larga. Estas sustancias son emulsionadas por las sales biliares y se in-

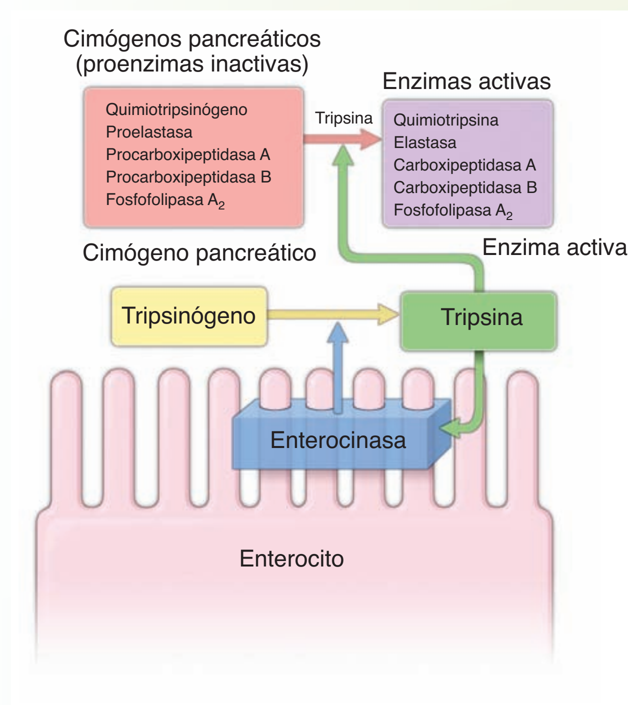


FIGURA C17-4-1 ▲ Diagrama que ilustra los fenómenos en la activación de las enzimas proteolíticas del páncreas. La mayoría de las enzimas pancreáticas (proteasas) se secretan como proenzimas inactivas. Su activación se desencadena por la llegada del quimo al duodeno. Esto estimula las células mucosas para que liberen y activen la enterocinasa (*en azul*) dentro del glucocáliz. La enterocinasa activa el tripsinógeno y lo convierte en su forma activa, la tripsina (*en verde*). A su vez, la tripsina activa otras proenzimas pancreáticas (*en rojo*) en sus formas activas (*en púrpura*). Las proteasas activas hidrolizan enlaces peptídicos de proteínas y polipéptidos y los reducen a péptidos pequeños y aminoácidos.

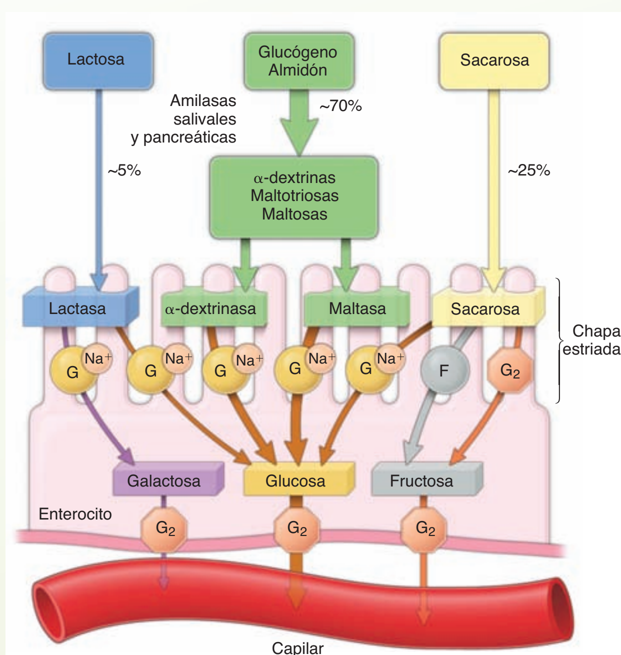


FIGURA C17-4.2 ▲ Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de hidratos de carbono por el enterocito. Los hidratos de carbono llegan al tubo digestivo como monosacáridos (p. ej., glucosa, fructosa y galactosa), disacáridos (p. ej., sacarosa, lactosa y maltosa) y polisacáridos (p. ej., glucógeno y almidón). Las enzimas que participan en la digestión de hidratos de carbono se clasifican como amilasas salivales y pancreáticas. La digestión adicional se realiza en la chapa estriada de los enterocitos por la acción de enzimas que degradan oligosacáridos y polisacáridos en tres monosacáridos básicos (glucosa, galactosa y fructosa). La glucosa y la galactosa son absorbidas por el enterocito mediante un transporte activo que utiliza transportadores de glucosa dependientes de Na^+ (SGLT1). Estos transportadores se localizan en la membrana celular apical (*círculos pardos con rótulos G y Na^+*). La fructosa se introduce en la célula a través del transporte facilitado independiente de Na^+ que utiliza GLUT5 (*círculo gris con rótulo F*) y transportadores de glucosa GLUT2 (*octágono naranja con rótulo G2*). Los tres monosacáridos absorbidos entonces atraviesan la membrana basal del enterocito, para lo que utilizan transportadores de glucosa GLUT2, y pasan a los capilares subyacentes de la circulación portal que los conducen hacia su destino final en el hígado.

(continúa en página 636)

CUADRO 17-4 Consideraciones funcionales: funciones digestivas y absortivas de los enterocitos (cont.)

troducen en la región apical del enterocito. Aquí, el glicerol y los ácidos grasos de cadena larga se resintetizan para formar triglicéridos. Los triglicéridos resintetizados aparecen primero en las vesículas apicales del REL (v. fig. 17-21), después en el aparato de Golgi (donde se convierten en **quilomicrones**, pequeñas gotas de grasa neutra) y por último en vesículas que transportan los quilomicrones hacia el espacio intercelular. En lugar de ser absorbidos directamente por los capilares venosos, los quilomicrones se alejan del intestino a través de los vasos linfáticos (quilíferos) que penetran en cada vellosidad. La linfa con quilomicrones abundantes entonces drena en el conducto torácico, que desemboca en el sistema venoso sanguíneo. Cuando entran en la circulación sanguínea, los quilomicrones se desintegran con rapidez y sus lípidos constituyentes son utilizados en todo el cuerpo. Los ácidos grados de cadenas corta y mediana y el glicerol atraviesan la membrana celular apical y entran y salen del enterocito exclusivamente a través de capilares tributarios de la vena porta que llega al hígado.

La digestión y absorción de **proteínas** se ilustran en la figura C17-4.3. Los principales productos finales de la digestión proteica son los aminoácidos (cerca del 30 %) y los oligopéptidos (cerca del 70 %), que son absorbidos por los enterocitos. El mecanismo de absorción de aminoácidos es conceptualmente idéntico al de los hidratos de carbono. La membrana plasmática apical de los enterocitos contiene al menos cuatro cotransportadores de aminoácidos dependientes de Na^+. Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados a través de la membrana apical hacia el citoplasma celular por el cotransportador oligopéptido-H^+ (PepT1). La mayoría de los dipéptidos y tripéptidos son degradados entonces por las peptidasas citoplasmáticas a aminoácidos libres, los que posteriormente son transportados a través de la membrana basal (sin la necesidad de un cotransportador) hacia los capilares subyacentes de la circulación portal. En un trastorno de absorción de aminoácidos (enfermedad de Hartnup), aparecen aminoácidos libres en la sangre cuando a los pacientes se les administra dipéptidos pero no cuando reciben aminoácidos libres. Esto sustenta la conclusión de que los dipéptidos de ciertos aminoácidos se absorben a través del cotransportador PepT1, que participa en mecanismos diferentes de los utilizados por los aminoácidos libres.

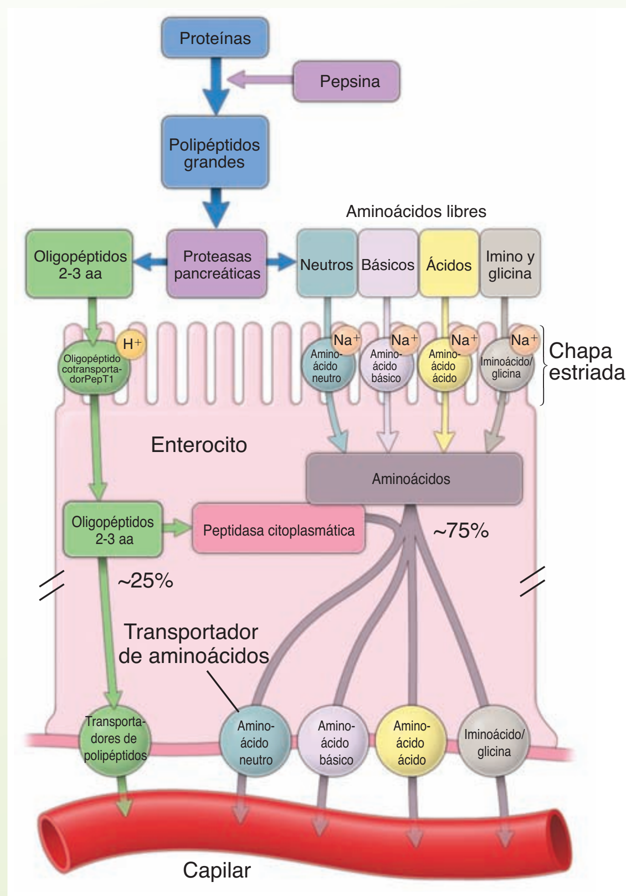


FIGURA C17-4.3 ▲ Diagrama que ilustra la digestión y la absorción de proteínas por el enterocito. Las proteínas que ingresan en el tubo digestivo son digeridas completamente hasta aminoácidos libres (*aa*) y pequeños fragmentos de dipéptidos y tripéptidos. La digestión proteica comienza en el estómago con la pepsina, la cual hidroliza proteínas en polipéptidos grandes. La siguiente etapa ocurre en el intestino delgado por la acción de las enzimas proteolíticas pancreáticas. El proceso de activación se ilustra en la figura C17-4.1. Los aminoácidos libres son transportados por cuatro cotransportadores de aminoácidos Na^+ diferentes. Los dipéptidos y los tripéptidos son transportados a través de la membrana apical hacia la célula por los cotransportadores de oligopéptido H^+ (PepT1). La mayor parte de los dipéptidos y tripéptidos son degradados por peptidasas citoplasmáticas, y los aminoácidos libres son transportados a través de la membrana basal hacia los capilares subyacentes de la circulación portal.

ubicados justo debajo de la lámina epitelial basal. Además, la lámina propia de la vellosidad contiene un capilar linfático central de fondo ciego, el **vaso quilífero central** (fig. 17-19 y lámina 60, pág. 666). Las células musculares lisas derivadas de la muscular de la mucosa se extienden hacia la vellosidad y acompañan al vaso quilífero. Estas células musculares lisas podrían ser la causa de la contracción y el acortamiento intermitente de las vellosidades, una acción que impulsaría la linfa desde el vaso quilífero hacia la red de vasos linfáticos que rodean a la muscular de la mucosa.

Las **glándulas intestinales** o **criptas de Lieberkühn**, son estructuras simples tubulares que se extienden desde la muscular de la mucosa a través del espesor de la lámina propia, donde desembocan en la superficie luminal del intestino, a la altura de la base de la vellosidad (v. fig. 17-18). Las glándulas están compuestas por un epitelio cilíndrico simple que es continuo con el epitelio de las vellosidades.

Al igual que en el estómago, la lámina propia rodea las glándulas intestinales y contiene abundantes células del sistema inmunitario (linfocitos, plasmocitos, mastocitos, macrófagos y eosinófilos), en particular en las vellosidades. La **lámina propia** también contiene muchos **nódulos de tejido linfático** que son uno de los componentes principales del GALT. Los nódulos son particularmente grandes y abundantes en el íleon, donde se localizan de manera preferencial en el lado del intestino opuesto a la fijación mesentérica, es decir, en el borde antimesentérico del intestino (fig. 17-20). Estas aglomeraciones nodulares se conocen como **conglo-**

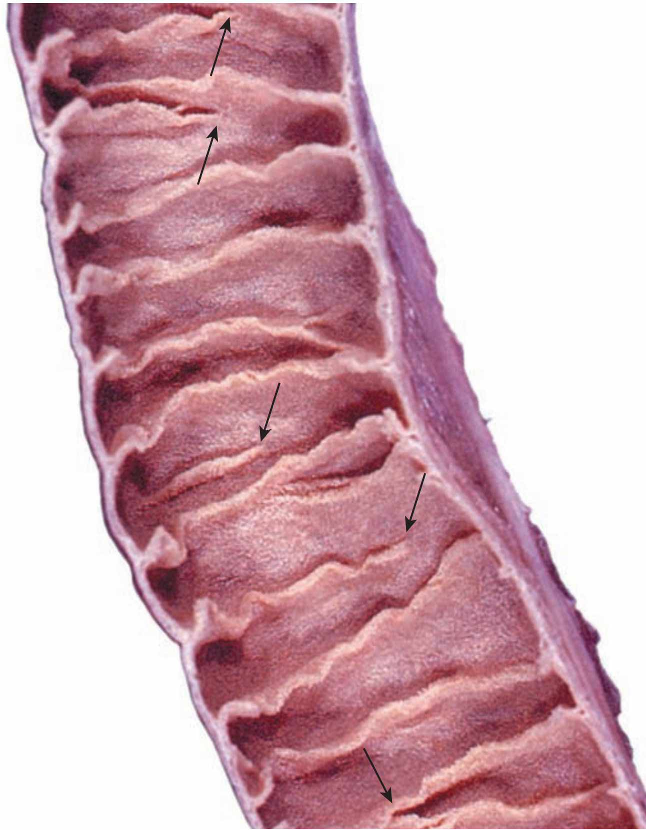


FIGURA 17-17 ▲ **Fotografía de la superficie mucosa del intestino delgado.** Esta fotografía de un segmento de un yeyuno humano muestra la superficie mucosa. Los pliegues circulares (válvulas conniventes) aparecen como una serie de crestas orientadas en forma transversal que se extienden parcialmente alrededor de la luz. En consecuencia, algunos pliegues circulares parecen terminar (o comenzar) en varios sitios a lo largo de la superficie luminal (*flechas*). Toda la mucosa presenta un aspecto aterciopelado debido a la presencia de vellosidades.

merados linfonodulares ileales o **placas de Peyer**. En la anatomía macroscópica, aparecen como conjuntos de motas blanquecinas en la mucosa.

La **muscular de la mucosa** está compuesta por dos capas delgadas de células musculares lisas, una capa circular interna y una capa longitudinal externa. Como ya se mencionó, las haces finos de células musculares lisas se extienden desde la muscular de la mucosa hacia la lámina propia de las vellosidades.

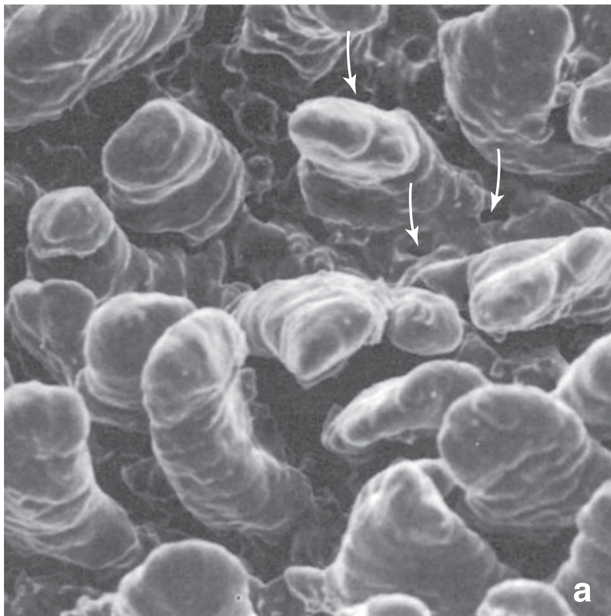
En el epitelio de la mucosa intestinal se encuentran al menos cinco tipos de células.

Las células maduras del epitelio intestinal se encuentran en las glándulas intestinales y en la superficie de las vellosidades. Estas células consisten en:

- **Enterocitos**, cuya función primaria es la absorción
- **Células caliciformes**, que son glándulas unicelulares secretoras de mucina
- **Células de Paneth**, cuya función principal es mantener la inmunidad innata de la mucosa mediante la secreción de sustancias antimicrobianas.
- **Células enteroendocrinas**, que producen varias hormonas endocrinas y paracrinas.
- **Células M (células con micropliegues)**, que son células especializadas (enterocitos) en el epitelio que cubren los nódulos linfáticos en la lámina propia.

Los enterocitos son células absortivas especializadas para el transporte de sustancias desde la luz del intestino hacia el sistema circulatorio.

Los **enterocitos** son células cilíndricas altas con un núcleo posicionado en forma basal (v. fig. 17-18 y 17-21). Las microvellosidades incrementan la superficie apical hasta 600 veces;



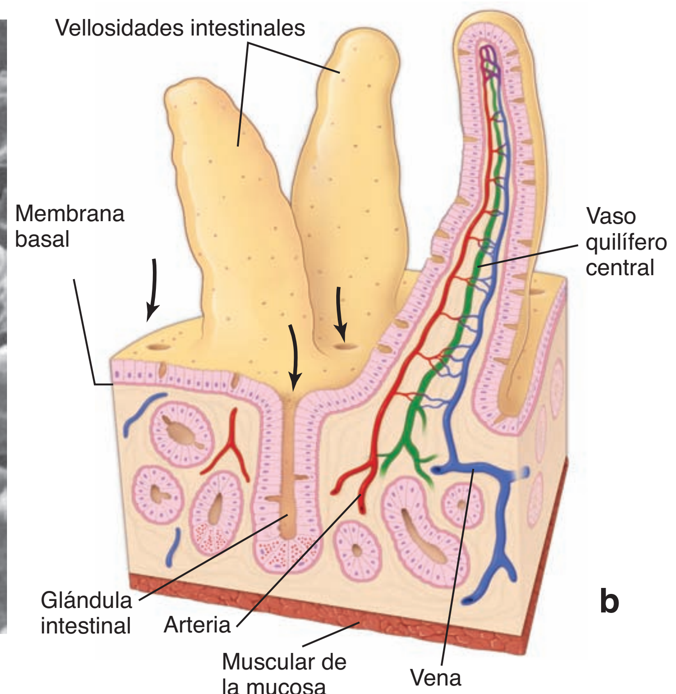


FIGURA 17-18 ▲ **Vellosidades de la mucosa del intestino delgado. a.** Fotomicrografía electrónica de barrido de la mucosa intestinal en la que se ven sus vellosidades. Nótese los orificios (*flechas*) ubicados entre las bases de las vellosidades que comunican con las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn). 800 ×. **b.** Este diagrama tridimensional de las vellosidades intestinales muestra la continuidad del epitelio que las tapiza con el epitelio que tapiza las glándulas intestinales. Nótense los vasos sanguíneos y el capilar linfático de terminación ciega, denominado vaso quilífero central, en el centro de la vellosidad. Entre las bases de las vellosidades, se pueden ver los orificios de las glándulas intestinales (*flechas*). Además, los orificios pequeños que aparecen en la superficie de las vellosidades indican la ubicación de las células caliciformes que han liberado sus gránulos.

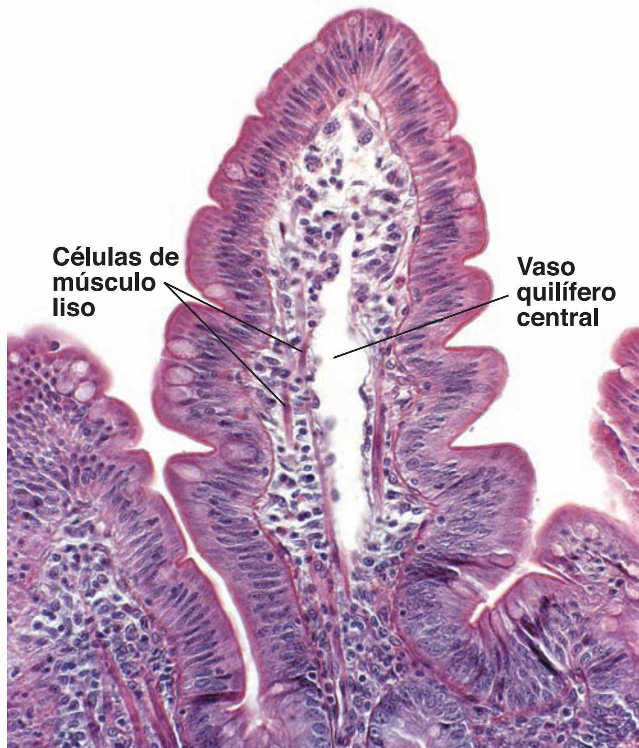


FIGURA 17-19 ▲ Fotomicrografía de una vellosidad intestinal. La superficie de la vellosidad consiste en células epiteliales cilíndricas, sobre todo enterocitos que están provistos de chapa estriada apical. También hay células caliciformes que pueden identificarse con facilidad por la acumulación apical de gránulos de mucinógeno. Debajo del epitelio se encuentra la lámina propia que consiste en tejido conjuntivo laxo muy celular. La lámina propia contiene grandes cantidades de células redondeadas, en su mayoría linfocitos. Además, pueden identificarse células musculares lisas. Un capilar linfático denominado vaso quilífero central ocupa el centro de la vellosidad. Cuando el vaso quilífero está dilatado, como en esta muestra, se identifica con facilidad. 160 ×.

en los cortes para la microscopia óptica se reconocen en su conjunto como un **borde o chapa estriada** en la superficie luminal.

Cada microvellosidad tiene un centro de microfilamentos de actina orientados en forma vertical, que están anclados a la villina ubicada en la punta de la microvellosidad y también están adheridos a la membrana plasmática de toda la estructura por moléculas de miosina I. Los microfilamentos de actina se extienden dentro del citoplasma apical y se insertan en el **velo terminal**, una red de microfilamentos contráctiles orientados en forma horizontal que forman una capa en el citoplasma más apical y se unen a la densidad intracelular asociada con la *zonula adherens*. La contracción del velo terminal determina que las microvellosidades se separen, lo cual aumenta el espacio entre ellas para permitir una mayor superficie de exposición para que ocurra la absorción. Además, la contracción del velo terminal contribuiría a "cerrar" las brechas dejadas en la lámina epitelial por la exfoliación de las células envejecidas. Los enterocitos están unidos entre sí y a las células caliciformes, a las células enteroendocrinas y a otras células del epitelio por complejos de unión.

Las uniones herméticas establecen una barrera entre la luz intestinal y el compartimento intercelular epitelial.

Las **uniones herméticas** entre la luz intestinal y el compartimento de tejido conjuntivo del organismo permiten la retención selectiva de sustancias absorbidas por los enterocitos. Como se mencionó en la sección sobre uniones ocluyentes, el "hermetismo" de estas uniones puede variar.

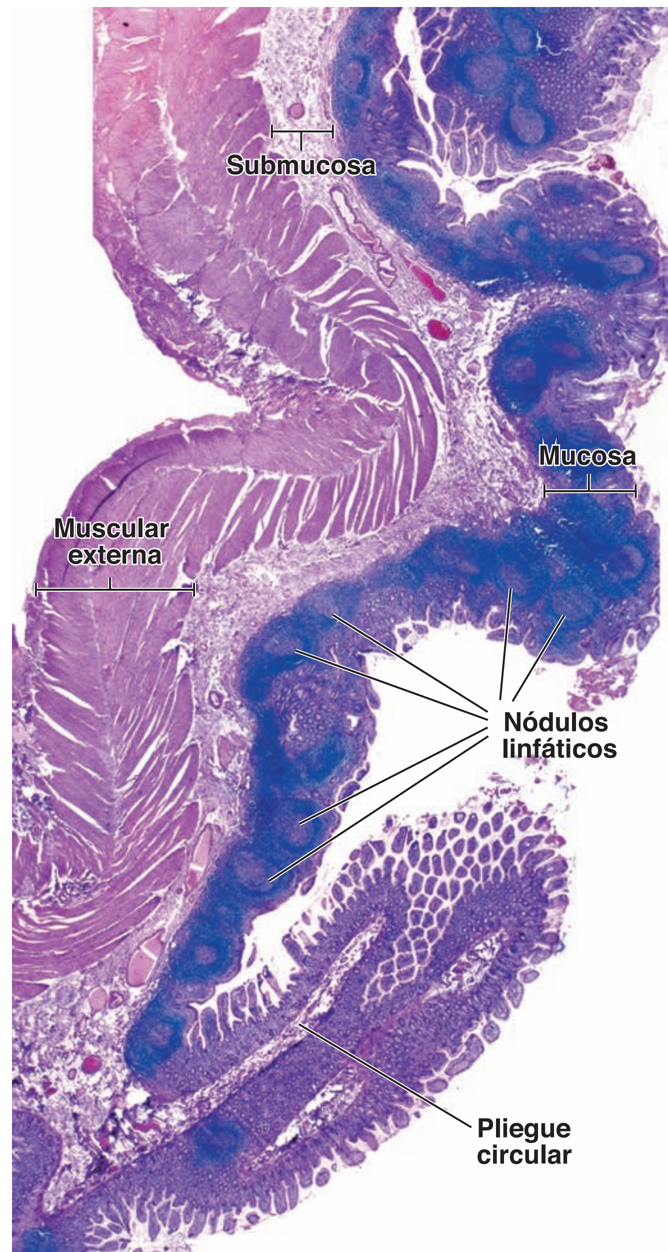


FIGURA 17-20 ▲ Fotomicrografía de placas de Peyer. Esta fotomicrografía muestra un corte longitudinal a través de la pared de un íleon humano. Cabe notar la gran cantidad de nódulos linfáticos localizados en la mucosa y el corte de un pliegue circular que se proyecta hacia la luz del íleon. Los nódulos linfáticos de la placa de Peyer se ubican principalmente dentro de la lámina propia, aunque muchos se extienden dentro de la submucosa. Están cubiertos por el epitelio intestinal que contiene enterocitos, células caliciformes ocasionales y células M transportadoras de antígeno especializadas. 40 ×.

En las uniones herméticas (*zonulae occludens*) bastante impermeables, como son las del íleon y el colon, para mover solutos a través de la barrera se requiere el transporte activo. En términos simples, los sistemas de transporte activos, por ejemplo, las bombas de sodio (ATPAsa Na^+/K^+) localizadas en la membrana plasmática lateral, reducen en forma transitoria la concentración citoplasmática de Na^+, al transportarlo a través de esta membrana hacia el espacio extracelular por debajo del nivel de la *zonulae occludens*. Este transporte de

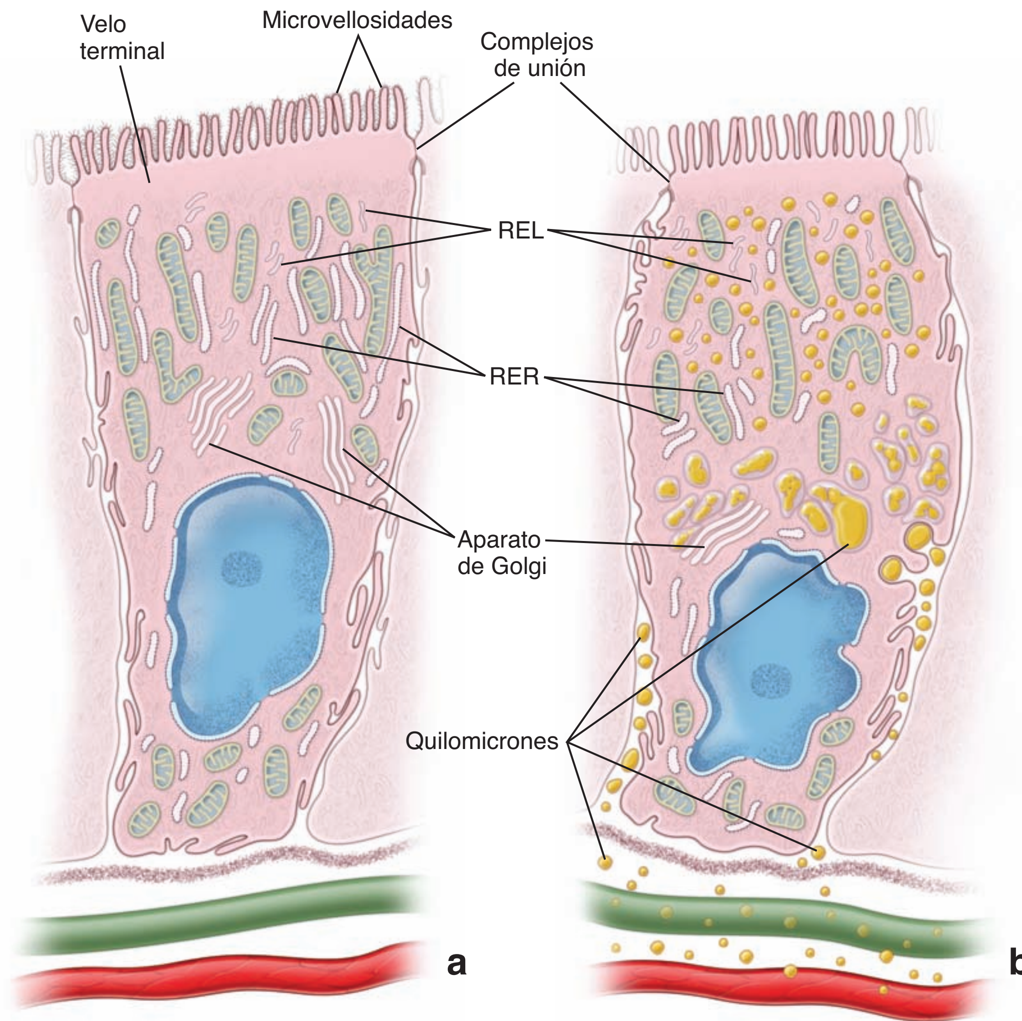


FIGURA 17-21 ▲ Diagramas de un enterocito en diferentes fases de absorción. a. Esta célula tiene una chapa estriada (borde estriado) en su superficie apical y complejos de unión que aíslan la luz del intestino del espacio intercelular lateral. En el diagrama se observa el complemento de orgánulos característico. **b.** Esta célula muestra la distribución de lípidos durante la absorción de grasas, tal como se observa con el MET. Al principio, los lípidos aparecen en asociación con las microvellosidades de la chapa estriada. Son captados, entonces, por la célula y se ven dentro de las vesículas del retículo endoplásmico liso (REL), en la región apical del citplasma. Los lípidos limitados por membrana pueden rastrearse hasta el centro de la célula, donde se fusionan muchas de las vesículas que los contienen. Después se expulsan hacia el espacio intercelular. Los lípidos extracelulares, que se conocen como quilomicrones, atraviesan la lámina basal para ser transportados hacia los vasos linfáticos (*verdes*), los vasos sanguíneos (*rojos*) o ambos.

Na^+ crea una concentración intercelular alta del catión, lo cual determina que el agua de la célula salga hacia el espacio intercelular y se reduzcan así las concentraciones de agua y Na^+ en la célula. En consecuencia, el agua y el Na^+ ingresan a la célula por su superficie apical, la atraviesan y salen por su membrana plasmática lateral siempre que la bomba de sodio continúe funcionando. El aumento de la osmolaridad en el espacio intercelular atrae el agua hacia este espacio y esto crea una presión hidrostática que impulsa el Na^+ y el agua a través de la lámina basal hacia el tejido conjuntivo.

En los epitelios con uniones herméticas más permeables, como las que se encuentran en el duodeno y en el yeyuno, una bomba de sodio también crea una baja concentración de Na^+ intracelular. Sin embargo, cuando el contenido que pasa hacia el duodeno y el yeyuno es hipotónico, se produce una absorción considerable de agua junto con Na^+ adicional y otros pequeños solutos, directamente a través de las uniones herméticas de los enterocitos en los espacios intercelulares. Este mecanismo de absorción se conoce como **arrastre del solvente**.

Otros mecanismos de transporte también aumentan las concentraciones de sustancias específicas, como monosacáridos, aminoácidos y otros solutos, en el espacio intercelular. Estas sustancias luego se difunden o fluyen a favor de sus gradientes de concentración dentro del espacio intercelular, para cruzar la lámina basal epitelial e ingresar a los capilares fenestrados en la lámina propia, ubicados justo debajo del epitelio. Las sustancias que son demasiado grandes para entrar en los vasos sanguíneos, como las partículas lipoproteicas, ingresan en el vaso quilífero linfático.

La superficie celular lateral de los enterocitos exhiben evaginaciones citoplasmáticas complejas aplanadas (pliegues) que se interdigitan con las evaginaciones de las células contiguas (v. fig. 5-24). Estos pliegues incrementan la extensión de superficie lateral de la célula, con lo que aumentan la cantidad de membrana plasmática que contiene enzimas de transporte. Durante la absorción activa, en especial de solutos, agua y lípidos, estos **pliegues laterales** se separan y agrandan el compartimento intercelular. El aumento de la presión hidrostática de los solventes y los solutos acumulados causa un flujo

direccionado a través de la lámina basal del epitelio hacia la lámina propia (v. fig. 5-1).

Además de las especializaciones de membrana asociadas con la absorción y el transporte, el citoplasma del enterocito también está especializado en estas funciones. Las mitocondrias alargadas que suministran energía están concentradas en el citoplasma apical entre el velo terminal y el núcleo. Los túbulos y las cisternas del retículo endoplásmico liso (REL), que participa en la absorción de ácidos grasos y glicerol y en la resíntesis de las grasas neutras, se encuentran en el citoplasma apical debajo del velo terminal.

Los enterocitos también son células secretoras que producen las enzimas necesarias para la digestión terminal y la absorción, así como para la secreción de agua y electrolitos.

La función secretora de los **enterocitos**, que consiste principalmente en la síntesis de enzimas glucoproteicas que se insertarán en la membrana plasmática apical, tiene como correlato morfológico los rimeros de cisternas del Golgi en la región supranuclear inmediata y los ribosomas libres y el RER a los lados del aparato de Golgi (v. fig. 17-21). En el citoplasma apical, justo debajo del velo terminal y a lo largo de la membrana plasmática lateral, hay pequeñas vesículas de secreción que contienen glucoproteínas destinadas a la superficie celular. Sin embargo, para distinguir estas vesículas de secreción de vesículas endocíticas o de lisosomas pequeños, es necesario utilizar métodos histoquímicos o autorradiográficos.

El intestino delgado también secreta agua y electrolitos. Esta actividad ocurre principalmente en las células dentro de las glándulas intestinales. Se cree que esta secreción que ocurre en estas glándulas contribuye al proceso de digestión y de absorción al mantener un estado líquido adecuado del quimo intestinal. En situaciones normales, la absorción de líquidos por el enterocito de una vellosidad está equilibrada con la secreción de líquido por el enterocito de una glándula intestinal.

Las células caliciformes representan glándulas unicelulares dispersas entre las otras células del epitelio intestinal.

Al igual que en otros epitelios, las **células caliciformes** producen moco. En el intestino delgado, las células caliciformes incrementan su cantidad desde el duodeno hasta la porción terminal del íleon.

Además, como en otros epitelios, dado que el mucinógeno hidrosoluble se pierde durante la preparación de cortes teñidos con H&E de rutina, la parte de la célula que normalmente contiene gránulos de mucinógeno aparece vacía. El examen con el MET permite observar una gran acumulación de gránulos de mucinógeno en el citoplasma apical que distiende esa región de la célula y distorsiona la forma de las células vecinas (fig. 17-22). Con la región celular apical repleta de gránulos de mucinógeno, la porción basal de la célula parece una columna delgada. Esta porción basal es muy basófila en los preparados histológicos debido a que está ocupada por un núcleo heterocromático, un RER extenso y ribosomas libres. Las mitocondrias también están concentradas en el citoplasma basal. La forma característica de esta célula, con su dilatación apical por la acumulación de gránulos y su región basal muy estrecha, es la causa del nombre "caliciforme", por su semejanza con un cáliz. Una estructura extensa de cisternas de Golgi aplanadas forma una concavidad amplia alrededor de los gránulos de mucinógeno recién formados, que es contigua a la porción basal de la célula (v. fig. 17-22a). Las microvellosidades de las células caliciformes están restringidas en el reborde delgado de citoplasma (la teca) que rodea la porción apicolateral de la acumulación de gránulos de mucinógeno. Las microvellosidades son más obvias en las células caliciformes inmaduras que hay en la mitad profunda de las glándulas intestinales.

Las células de Paneth cumplen una función en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado.

Las **células de Paneth** se ubican en las bases de las glándulas intestinales. (A veces, también se encuentran en pequeñas cantidades en el colon normal; su cantidad puede incrementarse en ciertos estados patológicos). Estas células tienen un citoplasma basal basófilo, un aparato de Golgi supranuclear y grandes gránulos de secreción apicales que son muy acidófilos y refráctiles. Estos gránulos permiten su fácil identificación en los cortes histológicos de rutina (fig. 17-23). Los gránulos de secreción contienen la enzima antibacteriana lisozima, α-defensinas, otras glucoproteínas, una proteína con abundancia de arginina (que puede ser la causa de la acidofilia intensa) y cinc. La **lisozima** digiere las paredes celulares de ciertos grupos de bacterias. Las **α-defensinas** son homólogas de los péptidos que funcionan como mediadores en los linfocitos T $CD8^+$ citotóxicos. Su acción antibacteriana y su capacidad para fagocitar ciertas bacterias y protozoos indican que las células de Paneth desempeñan un papel en la regulación de la flora bacteriana normal del intestino delgado.

Las células enteroendocrinas en el intestino delgado producen casi todas las mismas hormonas peptídicas que en el estómago.

Las **células enteroendocrinas** en el intestino delgado se parecen a las que se encuentran en el estómago (v. fig. 17-12). Las "células cerradas" se concentran en la porción basal de la glándula intestinal, mientras que las "células abiertas" pueden encontrarse en todos los niveles de cada vellosidad. La activación de los receptores de gusto que hay en la membrana celular apical de las "células abiertas", activan la **cascada de señalización iniciada por proteínas G**, que produce la liberación de péptidos que regulan una gran variedad de funciones gastrointestinales. Estas funciones comprenden la regulación de la secreción pancreática, la inducción de la digestión y de la absorción y el control de la homeostasis energética al actuar sobre mecanismos nerviosos del **eje encefaloenteroadiposo**. Casi todas las mismas hormonas peptídicas identificadas en este tipo celular en el estómago, pueden detectarse en las células enteroendocrinas del intestino (v. tabla 17-1). La **colecistocinina (CCK)**, la **secretina**, el **polipéptido inhibidor gástrico (GIP)** y la **motilina** son los reguladores más activos de la fisiología gastrointestinal que se liberan en esta porción del intestino (v. fig. 17-13). La CCK y la secretina incrementan la actividad del páncreas y de la vesícula biliar e inhiben la función secretora y la motilidad gástricas. El GIP estimula la liberación de insulina por el páncreas y la motilina induce la motilidad gástrica e intestinal. Si bien se han aislado otros péptidos producidos por las células enteroendocrinas, todavía no se consideran hormonas y, por lo tanto, se los denomina **candidatos hormonales** (pág. 632). Las células enteroendocrinas también producen al menos dos hormonas, la somatostatina y la histamina, que actúan como **hormonas**

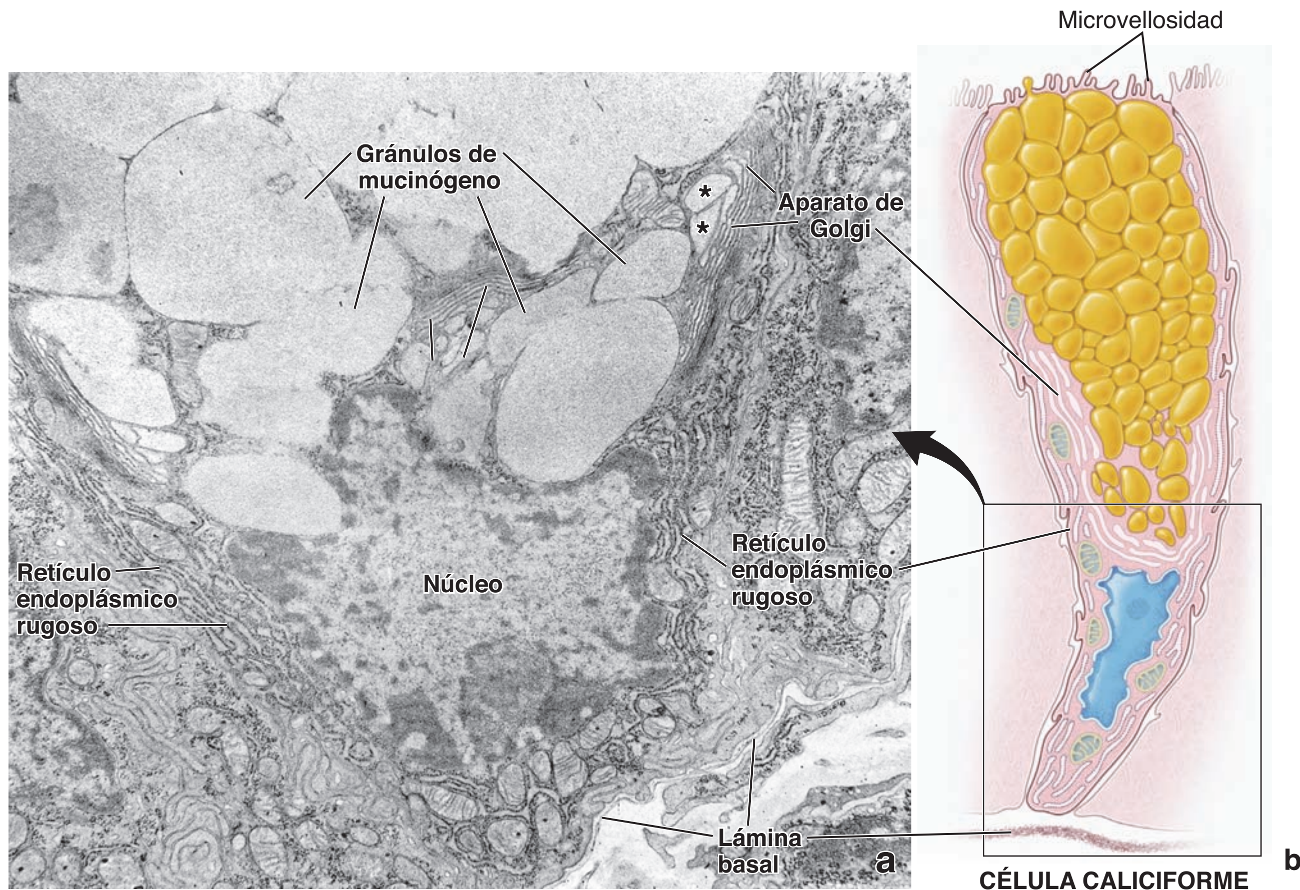


FIGURA 17-22 ▲ Fotomicrografía electrónica y diagrama de una célula caliciforme. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra la región basal de una célula caliciforme que se ilustra en el diagrama contiguo. La célula está apoyada en la lámina basal. La región basal de la célula contiene el núcleo, el retículo endoplásmico rugoso y las mitocondrias. Justo encima del núcleo se observa una cantidad abundante de dictiosomas del aparato de Golgi. A medida que el producto mucoso se acumula en las cisternas de Golgi, éstas se dilatan (*asteriscos*). Los gránulos de mucinógeno grandes ocupan casi toda la región apical de la célula y en conjunto constituyen el "cáliz mucoso" que se observa con el microscopio óptico. 15 000 ×. **b.** Este diagrama muestra una célula caliciforme completa. La región incluida en el *cuadro* de este diagrama corresponde a la región de la que probablemente se obtuvo la fotomicrografía electrónica contigua. El núcleo está ubicado en la porción basal de la célula. La mayor parte de la célula está llena de gránulos de mucinógeno que le imparten la forma de copa o cáliz mucoso que se observa con el microscopio electrónico. En la base y en la parte inferior de los lados del cáliz mucoso, se encuentran los sáculos aplanados del gran aparato de Golgi. Los otros orgánulos se distribuyen en el resto del citoplasma, en especial en el citoplasma perinuclear en la base de la célula.

paracrinas (v. pág. 632) (es decir, hormonas que tienen un efecto local y no circulan en el torrente sanguíneo). Además, varios péptidos son secretados por las células nerviosas localizadas en la submucosa y la muscular externa. Estos péptidos, denominados **hormonas neurocrinas**, están representados por el péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), la bombesina y las encefalinas. Las funciones de estos péptidos se reseñan en la tabla 17-2.

Las células M transportan microorganismos y otras macromoléculas desde la luz intestinal hacia las placas de Peyer.

Las **células M** son células epiteliales que cubren las **placas de Peyer** y otros nódulos linfáticos grandes; son muy diferentes de las células epiteliales intestinales circundantes (cuadro 17-5). Las células M tienen una forma muy interesante debido a que cada célula desarrolla un receso profundo con forma de bolsillo conectado al espacio extracelular. Las células dendríticas, los macrófagos y los linfocitos T y B se localizan en este espacio. Debido a esta forma única, la superficie celular basolateral de la célula M se ubica a unos pocos micrones de su superficie apical, con lo que se reduce mucho la distancia que las vesículas endocíticas deben recorrer para cruzar la barrera epitelial. En su superficie apical, las células M presentan **micropliegues** en lugar de microvellosidades y una capa delgada de glucocáliz. La superficie apical expresa abundancia de receptores de la glucoproteína 2 (GP2) que fijan macromoléculas específicas y bacterias gramnegativas (p. ej., *escherichia coli*). Las sustancias unidas a los receptores GP2 son captadas por las vesículas endocíticas y transportadas a la superficie celular basolateral del receso con forma de bolsillo. Dentro del receso, el contenido liberado se transfiere de inmediato a las células inmunitarias que están en este espacio. Por lo tanto, las células M funcionan como **células transportadoras de antígeno** altamente especializadas que relocalizan antígenos intactos desde la luz intestinal a través de la barrera epitelial. Los antígenos que alcanzan las células inmunitarias de este modo, estimulan una respuesta en el GALT que se describe más adelante.

Las células intermediarias constituyen el compartimento de amplificación del nicho de células madre intestinales.

Las **células intermediarias** constituyen la mayoría de las células del nicho de células madre intestinales que se localiza en la mitad basal de la glándula intestinal. Estas células componen el compartimento de amplificación de las células que mantienen la capacidad de dividirse y que suelen sufrir una

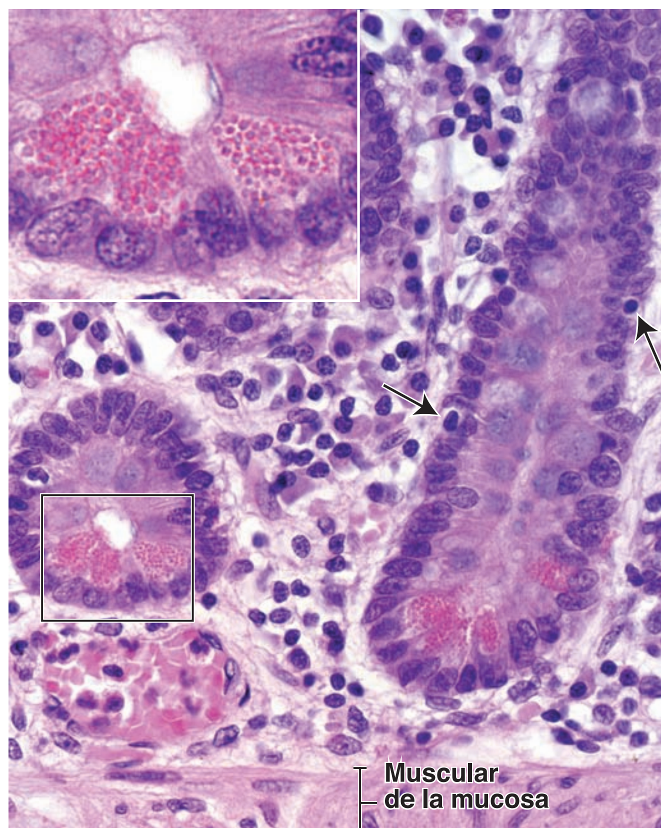


FIGURA 17-23 ▲ Fotomicrografía de las glándulas intestinales en las que se ven las células de Paneth. Esta fotomicrografía muestra la base de las glándulas intestinales (yeyunales) en un preparado teñido con H&E. La glándula de la *derecha* aparece en corte longitudinal; a la *izquierda* de la fotografía hay otra glándula seccionada en sentido transversal que aparece como una silueta circular. Las células de Paneth normalmente se ubican en la base de las glándulas intestinales y se ven bien con el microscopio óptico debido a la intensa tinción con eosina de sus gránulos. La lámina propia contiene abundantes plasmocitos, linfocitos y otras células del tejido conjuntivo. Cabe notar que hay varios linfocitos en el epitelio de la glándula (*flechas*). 240×. **Recuadro.** Este aumento mayor de la región contenida en el *rectángulo* muestra el citoplasma basófilo característico de la porción basal de las células y las grandes acumulaciones de gránulos de secreción refráctiles muy eosinófilos en la porción apical de la célula. Es probable que una proteína rica en arginina que se encuentra en los gránulos sea la causa de la intensa reacción eosinófila. 680×.

o dos mitosis antes de comprometerse a la diferenciación en células absortivas o caliciformes. Estas células tienen microvellosidades irregulares cortas con filamentos centrales largos que se extienden en profundidad hacia el citoplasma apical y establecen muchas uniones maculares (desmosomas) con las células contiguas. Pequeños gránulos secretores similares a la mucina forman una columna en el centro del citoplasma supranuclear. Las células intermedias que están predestinadas a convertirse en células caliciformes desarrollan una pequeña colección redondeada de gránulos secretores justo debajo de la membrana plasmática apical; en tanto que las células predestinadas a convertirse en células absortivas pierden los gránulos secretores y comienzan a acumular mitocondrias, RER y ribosomas en el citoplasma apical.

El GALT es prominente en la lámina propia del intestino delgado.

Como ya se mencionó, la **lámina propia** del tubo digestivo está superpoblada por elementos del sistema inmunitario; alrededor de una cuarta parte de la mucosa está compuesta por una capa de organización laxa que contiene nódulos linfáticos, linfocitos, macrófagos, plasmocitos y eosinófilos en la lámina propia (lámina 55, pág. 656). Los linfocitos también se localizan entre las células epiteliales. Este **GALT** actúa como una barrera inmunitaria en toda la extensión del tubo digestivo. En cooperación con las células epiteliales subyacentes, en particular las células M, el tejido linfático toma muestras de los antígenos que hay en los espacios intercelulares del epitelio. Los linfocitos, los macrófagos y otras células presentadoras de antígenos procesan los antígenos y migran hacia los nódulos linfáticos de la lámina propia donde sufren activación (v. pág. 491), lo cual conduce a la secreción de anticuerpos por los plasmocitos recién diferenciados.

La superficie mucosa está protegida por respuestas mediadas por inmunoglobulina.

La **superficie mucosa** del tubo intestinal se encuentra en desafío constante por la presencia de microorganismos (p. ej., virus, bacterias, parásitos) y toxinas ingeridas, los que después de afectar la barrera epitelial pueden causar infecciones o enfermedades. Un ejemplo de un mecanismo de defensa específico es la respuesta mediada por inmunoglobulinas en la que participan anticuerpos IgA, igM e IgE. La mayoría de los plasmocitos de la lámina propia del intestino secretan **anticuerpos dIgA** diméricos en lugar de IgG que son más comunes. Otros plasmocitos producen IgM pentamérica e IgE (v. pág. 600). La dIgA dimérica está compuesta por dos subunidades de IgA monoméricas y una cadena J de polipéptidos (v. fig. 16-28). Las moléculas dIgA secretadas se unen al **receptor de inmunoglobulina polimérica (pIgR)** localizado en el dominio basal de las células epiteliales (fig. 17-24). El receptor pIgR es una glucoproteína transmembrana (75 kDa) sintetizada por enterocitos y expresada en la membrana plasmática basal. El complejo pIgR–dIgA luego sufre endocitosis y se transporta a través del epitelio hasta la superficie apical del enterocito (este tipo de transporte se conoce como *transcitosis*). Después de que el complejo pIgR–dIgA alcanza la superficie apical, la pIgR se escinde proteolíticamente y la porción extracelular del receptor que está unida a la dIgA se libera en la luz intestinal (v. fig. 17-24). Este dominio extracelular de unión escindido del receptor es conocido como **componente secretor (SC)**; la dIgA secretada en asociación con el SC se denomina **IgA secretora (sIgA)**. La liberación de inmunoglobulinas sIgA es decisiva para la **vigilancia inmunitaria** adecuada por el sistema inmunitario de la mucosa. En la luz, la sIgA se une a antígenos, toxinas y microorganismos. La IgA secretora impide la adherencia y la invasión de virus y bacterias a la mucosa ya sea por inhibir su motilidad, causar aglomeración microbiana o enmascarar los sitios de adhesión de los agentes patógenos en la superficie epitelial. Por ejemplo, la sIgA se une a una glucoproteína situada en la envoltura del **virus VIH** (virus de inmunodeficiencia humana) e impide su adherencia, su incorporación y su replicación ulterior en la célula.

La IgA secretora es la principal molécula inmunitaria de la mucosa. Sin embargo, las moléculas IgM utilizan mecanismos similares de transcitosis mediada por receptores para alcanzar la superficie de la mucosa. Algunas IgE se fijan a las membranas plasmáticas de los mastocitos de la lámina propia (v. pág. 215-217), lo cual sensibiliza en forma selectiva a antígenos específicos provenientes de la luz intestinal.

CUADRO 17–5 Consideraciones funcionales: funciones inmunitarias del tubo digestivo

Los inmunólogos han demostrado que el GALT (tejido linfático asociado con el intestino) no sólo responde a estímulos antigénicos sino que también posee capacidad de vigilancia inmunitaria. Esta función se ha esclarecido en forma parcial para los nódulos linfáticos del tubo digestivo. Las **células M** que cubren las placas de Peyer y los nódulos linfáticos poseen micropliegues superficiales distintivos que podrían confundirse con microvellosidades gruesas en los cortes. Las células se identifican con facilidad con el microscopio electrónico de barrido porque los micropliegues de su superficie contrastan mucho con las microvellosidades que componen la chapa estriada de los enterocitos contiguos.

Se ha demostrado con la **glucoproteína GP2** (que se utiliza como marcador molecular para las células M) que las células M captan proteínas y bacterias por endocitosis desde la luz intestinal, las transportan en vesículas a través de la célula y expulsan su contenido por exocitosis hacia recesos profundos que son continuos con el espacio extracelular (fig. C17-5.1). Las células dendríticas y los linfocitos que hay dentro de los recesos del espacio extracelular toman muestras de las proteínas, incluso antígenos, provenientes de la luz intestinal y así tienen la oportunidad de estimular el desarrollo de anticuerpos específicos contra los antígenos. El destino de estos linfocitos expuestos aún no se ha determinado con certeza. Algunos se mantienen dentro del tejido linfático local, pero otros pueden estar destinados a otros sitios del organismo, como las glándulas salivales y mamarias. Se debe recordar que en las glándulas salivales, las células del sistema inmunitario (plasmocitos) secretan IgA, que el epitelio glandular después convierte en sIgA. Algunos estudios experimentales señalan que el contacto con el antígeno necesario para la producción de IgA por los plasmocitos, ocurre en los nódulos linfáticos de los intestinos. Los hallazgos recientes de estudios que utilizaron ratones carentes de GP2 muestran que la interacción de la GP2 con la bacteria cumple un papel importante en las respuestas inmunitarias específicas contra antígeno en las placas de Peyer. Esto puede conducir al desarrollo no sólo de nuevas vacunas orales para enfermedades infecciosas sino también del tratamiento innovador de tumores y enfermedades inflamatorias del intestino.

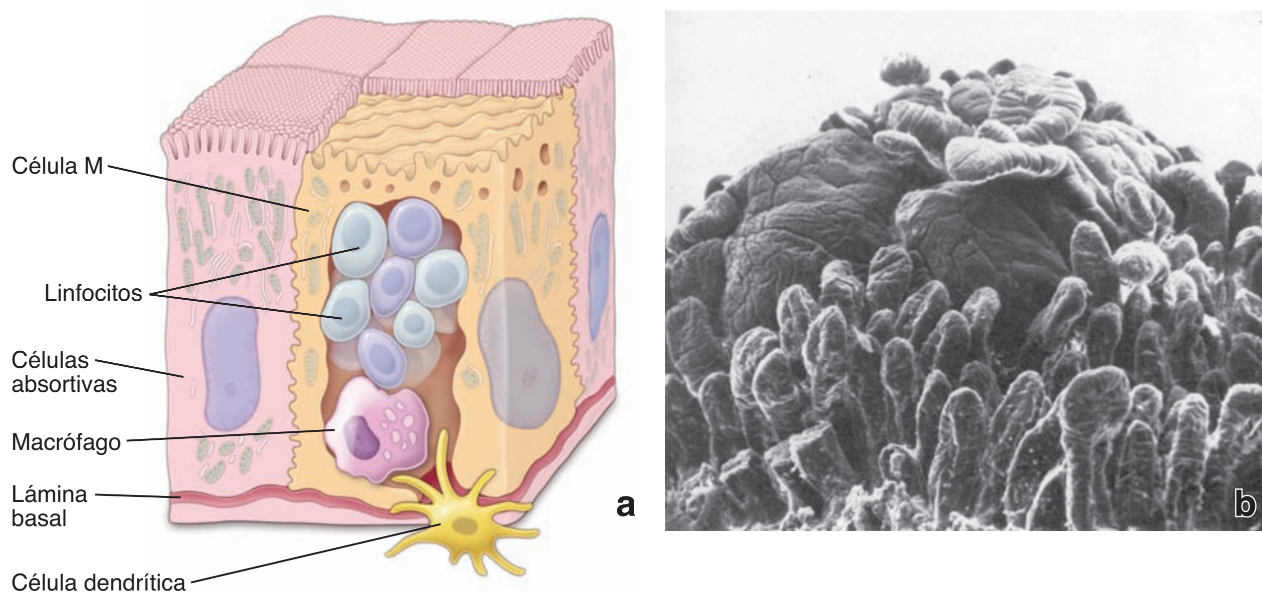


FIGURA C17-5.1 ▲ Diagrama de células M que cubren un nódulo linfático del intestino. a. Este diagrama muestra la relación de las células M (células con micropliegues) y las células absortivas en el epitelio que cubre un nódulo linfático. La célula M es una célula epitelial que muestra micropliegues en lugar de microvellosidades en su superficie apical. Tiene recesos profundos dentro de los cuales, los linfocitos, los macrófagos y las evaginaciones de las células dendríticas se acercan a la luz del intestino delgado. Un antígeno intacto proveniente de la luz intestinal se transfiere a través de la capa delgada del citoplasma apical de la célula M a los linfocitos y a otras células presentadoras de antígenos que ocupan los recesos. **b.** Fotomicrografía electrónica de barrido de un nódulo linfático de una placa de Peyer que sobresale en la luz del íleon. Cabe notar que el área del folículo cubierta por células M está rodeada por proyecciones digitiformes de la vellosidad intestinal. La superficie de las células M tiene un aspecto liso. La falta de células absortivas y células caliciformes productoras de moco en la región cubierta por células M, facilitan las reacciones inmunitarias ante los antígenos. 80 ×. (Reproducido con autorización de Owen RL, Johns AL. *Epithelial cell specialization within human Peyer's patches: an ultrastructural study of intestinal lymphoid follicles*. Gastroenterology 1974;66:189-203).

Submucosa

Una característica distintiva del duodeno es la presencia de glándulas submucosas.

La **submucosa** está compuesta por tejido conjuntivo denso y sitios localizados que contienen acumulaciones de adipocitos. Una característica obvia en el duodeno es la presencia de **glándulas submucosas**, también denominadas **glándulas de Brunner**.

Las glándulas submucosas tubulares ramificadas del duodeno, poseen células secretoras con características tanto de células productoras de cimógeno como de células productoras de moco (fig. 17-25).

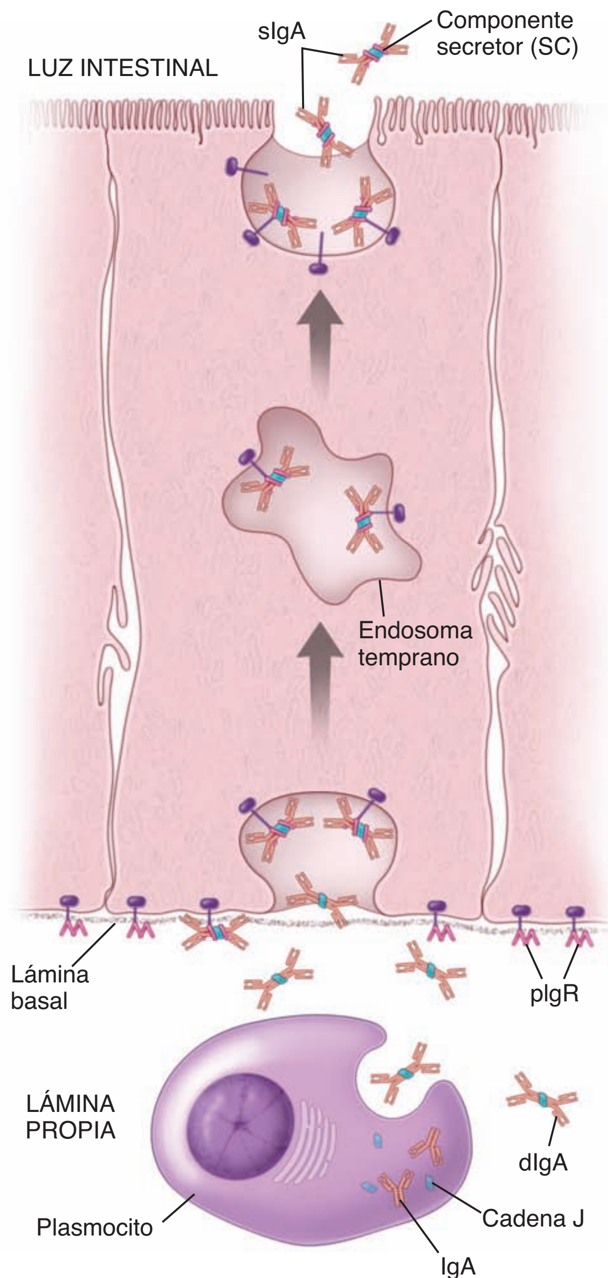


FIGURA 17-24 ▲ Diagrama de la secreción y el transporte de la inmunoglobulina A (IgA). El plasmocito sintetiza una forma monomérica de la inmunoglobulina A (*IgA*). La IgA se secreta hacia la lámina propia en la forma dimérica dIgA. La dIgA está compuesta por dos subunidades IgA monoméricas y una cadena J de polipéptidos, también sintetizada por el plasmocito. En la lámina propia, la dIgA se une al receptor de la inmunoglobulina polimérica (*pIgR*) situado en la membrana celular basal del enterocito. El complejo pIgR-IgA ingresa en la célula por endocitosis y se transporta dentro de las vesículas endocíticas hasta el compartimento endosómico temprano y después hasta la superficie apical (un proceso llamado *transcitosis*). Las vesículas endocíticas se fusionan con la membrana plasmática apical, el pIgR se escinde en forma proteolítica y la dIgA se libera con la porción extracelular del receptor pIgR. Esta porción del pIgR permanece con el dímero IgA y se convierte en el componente secretor (*SC*) de la IgA secretora (*sIgA*).

La secreción de estas glándulas tiene un pH entre 8,1 y 9,3 y contiene glucoproteínas neutras y alcalinas e iones bicarbonato. Es probable que esta secreción muy alcalina sirva para proteger el intestino delgado proximal al neutralizar el quimo ácido proveniente del estómago. También acerca el pH del contenido intestinal a valores casi óptimos para la acción de las enzimas pancreáticas que también llegan al duodeno.

Muscular externa

La **muscular externa** está compuesta por una capa interna de células musculares lisas dispuestas en forma circular y una capa externa de células musculares lisas dispuestas en forma longitudinal. Los componentes principales del **plexo mientérico (plexo de Auerbach)** se localizan entre estas dos capas musculares (fig. 17-26). En el intestino delgado se producen dos clases de contracción muscular. Las contracciones locales desplazan el contenido intestinal en forma tanto proximal como distal y reciben el nombre de **contracciones de segmentación**. Estas contracciones son causadas sobre todo por la capa muscular circular. Sirven para movilizar el quimo en forma local al mezclarlo con los jugos digestivos y hacer que entre en contacto con la mucosa para la absorción. La **peristalsis**, la segunda clase de contracción, comprende la acción coordinada de las capas musculares circular y longitudinal y desplaza el contenido intestinal en forma distal.

Serosa

La **serosa** de las partes del intestino delgado que están cubiertas por peritoneo dentro de la cavidad abdominal, se co-

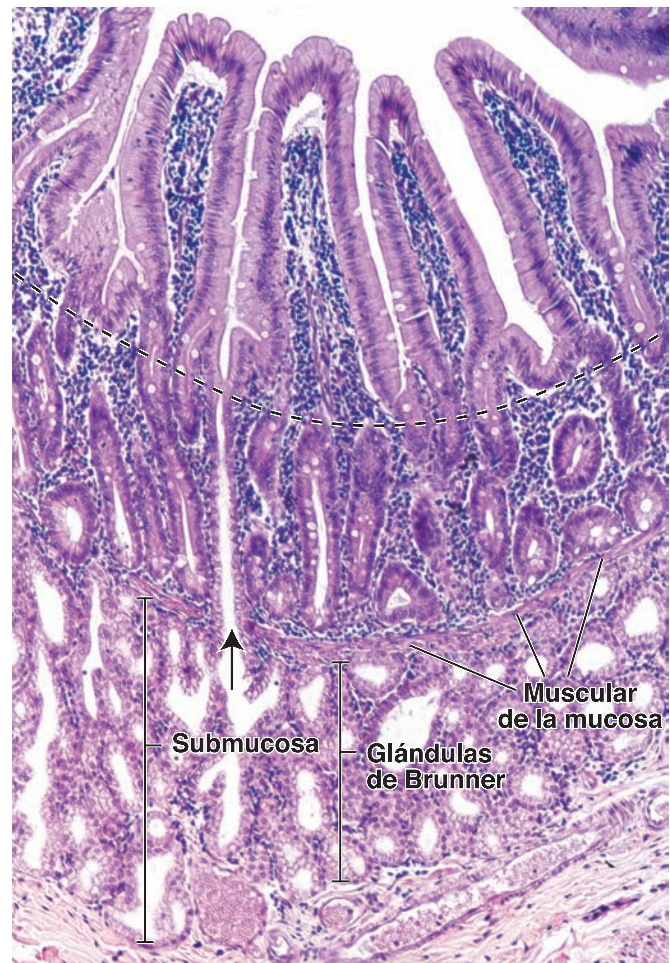


FIGURA 17-25 ▲ Fotomicrografía de las glándulas de Brunner en el duodeno. Esta fotomicrografía muestra parte de la pared duodenal en un preparado teñido con H&E. Una característica distintiva del duodeno es la presencia de las glándulas de Brunner. La *línea de puntos* marca el límite entre las vellosidades y las glándulas intestinales típicas (criptas de Lieberkühn). Estas últimas se extienden hacia la muscular de la mucosa. Debajo de la mucosa se encuentra la submucosa, que contiene las glándulas de Brunner. Éstas son glándulas tubulares ramificadas cuyos componentes secretores están formados por células cilíndricas. El conducto de las glándulas de Brunner se abre en la luz de la glándula intestinal (*flechas*). 120 ×.

rresponde con la descripción general presentada al comienzo de este capítulo.

Renovación celular epitelial en el intestino delgado

Todas las células maduras del epitelio intestinal provienen de una sola población de células madre.

Las células madre están situadas en la base de la glándula intestinal. Este **nicho de células madre intestinales** (zona de replicación celular) está restringido en la mitad basal de la glándula y contiene células intermedias muy proliferativas (como ya se explicó) y células en diversas etapas de diferenciación. Una célula destinada a convertirse en una célula caliciforme o absortiva suele sufrir varias mitosis adicionales después de abandonar el reservorio de células madre. Las células epiteliales migran hacia arriba en la glándula intestinal y ascienden por la vellosidad hasta que sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz. Los estudios autorradiográficos han mostrado que el tiempo de renovación para las células absortivas y las **células caliciformes** en el intestino delgado humano es de 4 a 6 días.

Las **células enteroendocrinas** y las células de Paneth también derivan de los células madre de la base de la glándula intestinal. Al parecer, las células enteroendocrinas se dividen sólo una vez antes de sufrir diferenciación. Migran junto con las células absortivas y las células caliciformes pero con un ritmo más lento. Las **células de Paneth** migran hacia abajo y permanecen en la base de la glándula intestinal. Viven alrededor de 4 semanas y después son reemplazadas por diferenciación de una célula "predestinada" cercana en la glándula intestinal. Las células que se reconocen como células de Paneth no se dividen más. Como ya se mencionó en el capítulo sobre tejido epitelial (pág. 171), la expresión del **factor de transcripción Math1** parece determinar el destino de las células en diferenciación en el nicho de células madre intestinales. Las células destinadas al linaje secretor (es decir, las células que se diferenciarán en células caliciformes, enteroendocrinas y de Paneth) sufren un aumento de la expresión de Math1. La inhibición de la expresión de Math1 caracteriza el mecanismo de desarrollo por defecto que da origen a las células intestinales absortivas (enterocitos).



INTESTINO GRUESO

El **intestino grueso** comprende el **ciego** con su **apéndice vermiforme**, el **colon**, el **recto** y el **conducto anal**. El colon a su vez se subdivide según su ubicación anatómica en **colon ascendente**, **colon transverso**, **colon descendente** y **colon sigmoide**. Las cuatro capas características del tubo digestivo también aparecen en todo el intestino grueso. Sin embargo, en el nivel macroscópico se comprueban varios rasgos distintivos (fig. 17-27):

- **Tenias del colon**, que representan tres bandas equidistantes, estrechas y gruesas formadas por la capa longitudinal externa de la muscular externa. Se ven sobre todo en el ciego y en el colon y están ausentes en el recto, el conducto anal y el apéndice vermiforme.
- **Haustras colónicas**, que son saculaciones visibles entre las tenias del colon en la superficie externa del ciego y del colon.
- **Apéndices omentales**, que son pequeñas proyecciones adiposas de la serosa que se observan en la capa externa del colon.

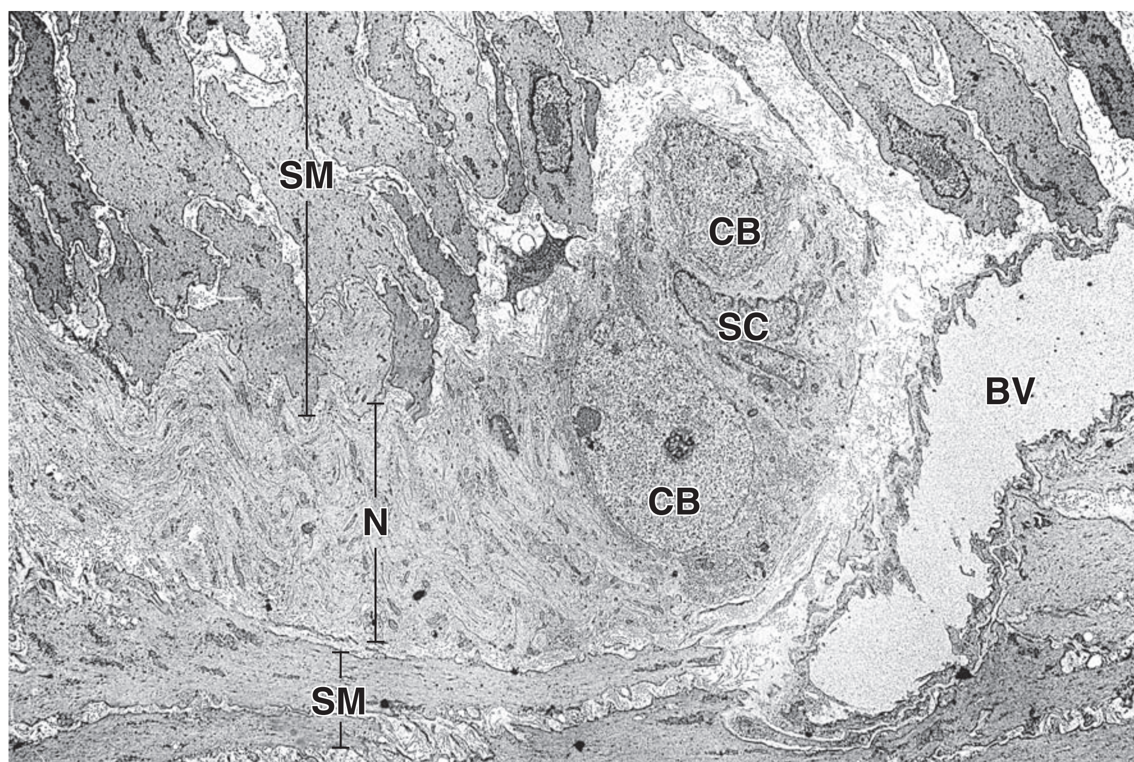


FIGURA 17-26 ▲ Fotomicrografía electrónica del plexo mientérico (de Auerbach). El plexo está ubicado entre las dos capas de músculo liso (*SM*) de la muscular externa. Está compuesto por somas neuronales (*CB*) y una gran red de fibras nerviosas (*N*). Junto a los somas neuronales se observa una célula satélite (*SC*), también conocida como *célula neuróglica entérica*. Estas células tienen características estructurales y químicas en común con las células gliales del sistema nervioso central. *BV*, vaso sanguíneo. 3 800 ×.

Mucosa

La **mucosa** del intestino grueso presenta una superficie "lisa", sin pliegues circulares ni vellosidades. Contiene abundantes glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) tubulares rectas, que se extienden en todo su espesor (fig. 17-28a). Las glándulas consisten en el mismo epitelio cilíndrico simple que posee la superficie intestinal desde la que se invaginan. La exploración de la superficie luminal del intestino grueso con el microscopio permite ver los orificios de las glándulas, que se distribuyen según un patrón ordenado (fig. 17-28b).

Las funciones principales del intestino grueso son la reabsorción de agua y electrolitos y la eliminación de alimentos no digeridos y de desechos.

La función primaria de las **células absortivas cilíndricas** es la reabsorción de agua y electrolitos. La morfología de las células absortivas es, en esencia, idéntica a la de los enterocitos del intestino delgado. La reabsorción se logra mediante el mismo sistema de transporte impulsado por la ATPasa activada por Na^+/K^+ descrito para el intestino delgado.

La eliminación de los materiales de desecho sólidos o semisólidos es facilitada por la gran cantidad de moco secretado por las abundantes células caliciformes de las glándulas intestinales. Las células caliciformes son más numerosas en el intestino grueso que en el intestino delgado (v. fig. 17-28a y lámina 62, pág. 670). Estas células producen mucina que es secretada en forma continua para lubricar el intestino, lo cual facilita el paso del contenido cada vez más sólido.

El epitelio mucoso del intestino grueso contiene los mismos tipos celulares que el intestino delgado excepto las células de Paneth, que normalmente faltan en los seres humanos.

Las células absortivas cilíndricas predominan sobre las células caliciformes (4:1) en casi todo el colon, aunque esto no siem-

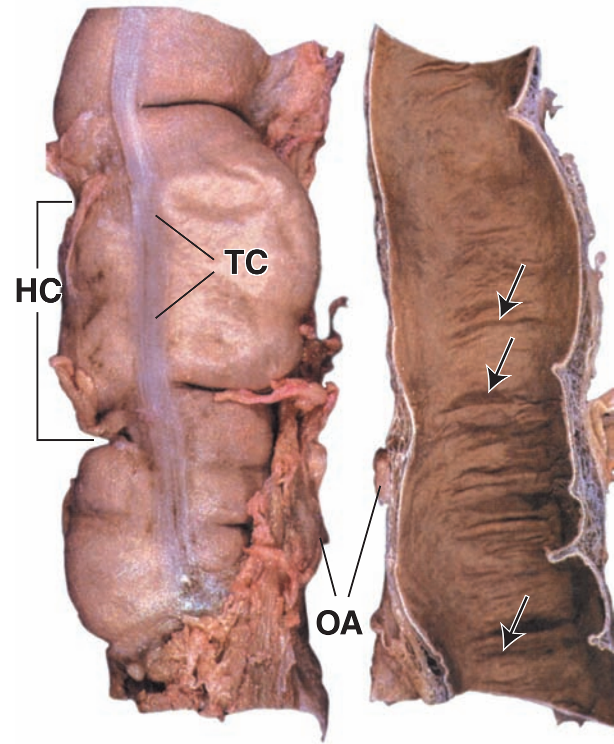
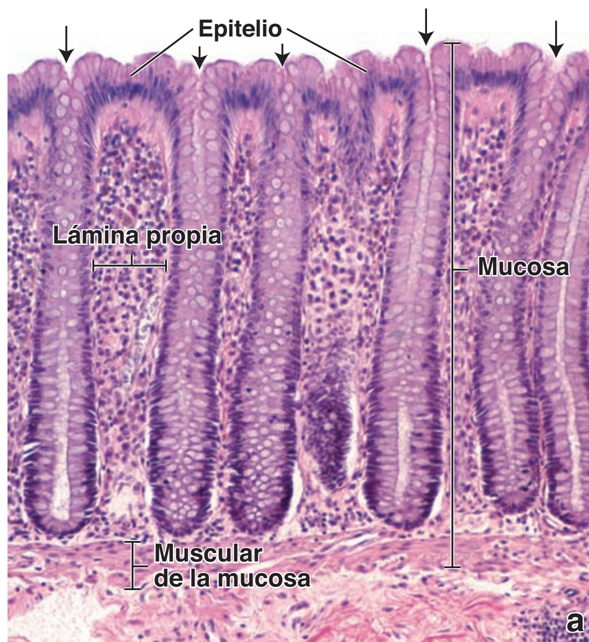


FIGURA 17-27 ▲ Fotografía del intestino grueso. Esta fotografía muestra la superficie externa (*serosa*) (a la *izquierda*) y la superficie interna *(mucosa*) (a la *derecha*) del colon transverso. En la superficie externa, se deben notar las características distintivas del intestino grueso: una banda de musculo liso bien definida que corresponde a una de las tres tenias del colon (*TC*); las haustras colónicas (*HC*) o saculaciones del colon ubicadas entre las tenias y los apéndices omentales (*OA*), que son pequeñas proyecciones peritoneales repletas de tejido adiposo. La superficie mucosa lisa exhibe pliegues semilunares (*flechas*) formados como respuesta a las contracciones de la muscular externa. Compárese la superficie mucosa que se muestra aquí con la del intestino delgado (fig. 17.17).



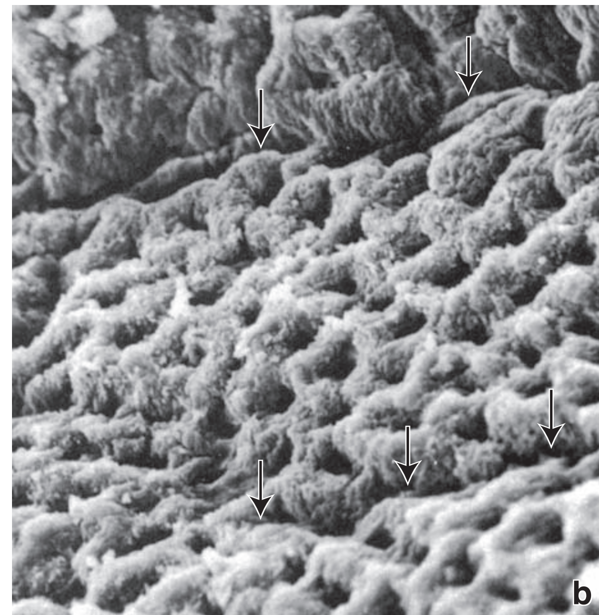


FIGURA 17-28 ▲ Mucosa del intestino grueso. a. Esta fotomicrografía de un corte teñido con H&E muestra la mucosa y parte de la submucosa. El epitelio superficial es continuo con las glándulas intestinales (criptas de Lieberkühn) que son tubulares, rectas y no ramificadas. Las *flechas* indican los orificios de las glándulas en la superficie intestinal. Las células epiteliales consisten principalmente en células absortivas y células caliciformes. Conforme se sigue el epitelio hacia la profundidad de la glándula, la cantidad de células absortivas se reduce, mientras que las células caliciformes se tornan cada vez más abundantes. La lámina propia muy celular contiene muchos linfocitos y otras células del sistema inmunitario. **b.** Fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie mucosa del intestino grueso humano. La superficie se divide en territorios por surcos (*flechas*). Cada territorio contiene de 25 a 100 orificios glandulares. 140 ×. (Reproducido con autorización de Fenoglio CM, Richart RM, Kaye GI. *Comparative electron-microscopic features of normal, hyperplastic, and adenomatous human colonic epithelium. II. Variations in surface architecture found by scanning electron microscopy*. Gastroenterology 1975;69:100–109.)

pre se observa en los cortes histológicos (v. fig. 17-28a). Sin embargo, esta proporción disminuye para aproximarse a 1:1 cerca del recto, donde la cantidad de células caliciformes se incrementa. Si bien las células absortivas secretan glucocáliz a un ritmo rápido (el tiempo de recambio en los seres humanos es de 16 h a 24 h), no se ha comprobado que esta capa contenga enzimas digestivas en el colon. Al igual que en el intestino delgado, sin embargo, la ATPasa Na^+/K^+ es abundante y está localizada en las membranas plasmáticas laterales de las células absortivas. El espacio intercelular con frecuencia está dilatado, lo que indica el transporte activo de líquido.

Las células caliciformes madurarían en la porción profunda de la glándula intestinal, aún en la zona de replicación (fig. 17-29). Secretan moco en forma continua, incluso hasta el momento que alcanzan la superficie luminal. Aquí, en la superficie, el ritmo de secreción excede al de síntesis y en el epitelio aparecen células caliciformes "agotadas". Estas células son altas y delgadas y presentan una pequeña cantidad de gránulos de mucinógeno en el citoplasma centroapical. En el epitelio colónico también se ha descripto un tipo celular que no se observa con mucha frecuencia, la **célula "con flecos" caveolada**; sin embargo, este tipo celular puede ser una forma de célula caliciforme agotada.

Renovación celular epitelial en el intestino grueso

Todas las células epiteliales intestinales en el intestino grueso derivan de una sola población de células madre.

Al igual que en el **intestino delgado**, todas las células epiteliales mucosas del intestino grueso se originan a partir de células madre localizados en la base de la glándula intestinal. La tercera parte basal de la glándula constituye el nicho de células madre intestinales, donde las células recién generadas sufren dos o tres divisiones adicionales a medida que comienzan a migrar hacia la superficie luminal para exfoliarse unos 5 días más tarde. Los tipos de células intermedias que se encuentran en la tercera parte basal de la glándula intestinal, son idénticos a los del intestino delgado.

Los tiempos de recambio de las células epiteliales del intestino grueso son similares a los del intestino delgado (es decir, cerca de 6 días para las células absortivas y caliciformes y 4 semanas para las células enteroendocrinas). Las células epiteliales seniles que alcanzan la superficie de la mucosa sufren apoptosis y se exfolian hacia la luz en el punto medio entre dos glándulas intestinales contiguas.

Lámina Propia

Si bien la **lámina propia** del intestino grueso contiene los mismos componentes básicos que el resto del tubo digestivo, demuestra algunas características estructurales adicionales y un mayor desarrollo de algunas otras, a saber:

- **Meseta colágena**, que es una gruesa capa de colágeno y proteoglucanos que se ubica entre la lámina basal del epitelio y la de los capilares venosos absortivos fenestrados. Esta capa tiene alrededor de 5 μm de espesor en el colon humano normal y puede ser hasta tres veces más gruesa en los pólipos colónicos hiperplásicos. La meseta colágena participa en la regulación del transporte de agua y electrolitos desde el compartimento intercelular del epitelio hacia el compartimento vascular.

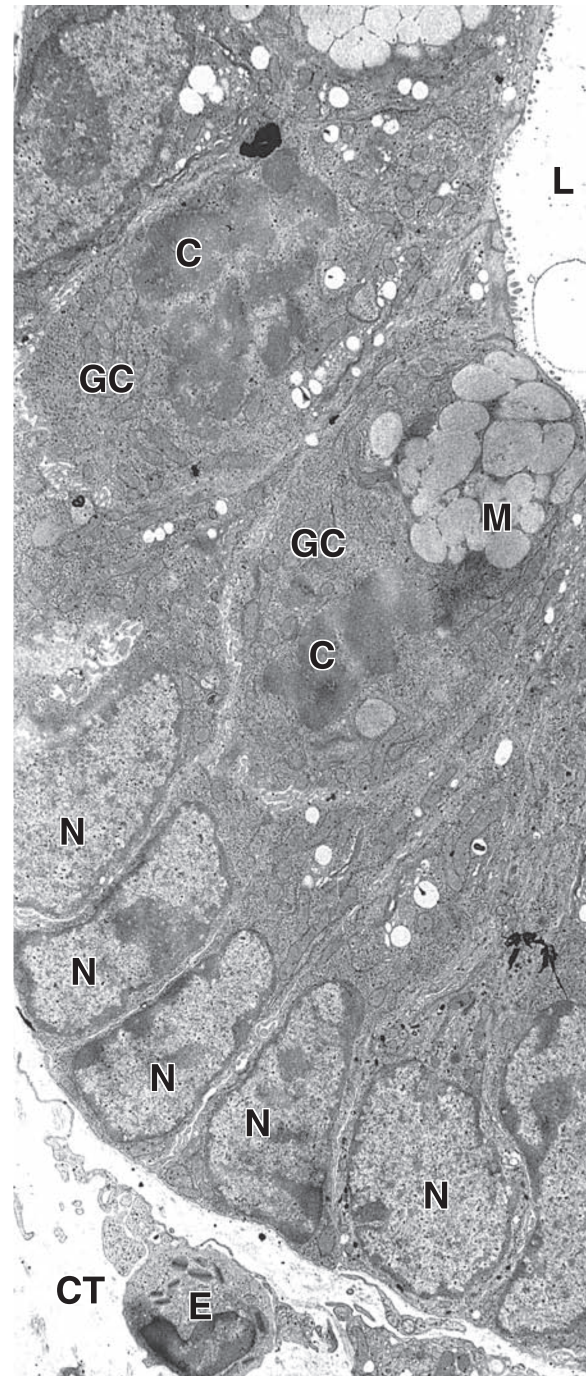


FIGURA 17-29 ▲ Fotomicrografía electrónica de células caliciformes en proceso de división. Esta fotomicrografía electrónica demuestra que ciertas células del intestino continúan su división aún después de haberse diferenciado. Aquí aparecen dos células caliciformes (*GC*) en proceso de división. Normalmente, las células en división se alejan de la lámina basal y se acercan a la luz. Una de las células caliciformes contiene gránulos de mucinógeno (*M*) en su citoplasma apical. Los cromosomas (*C*) de las células en división no están rodeados por una envoltura nuclear. Compárese con los núcleos (*N*) de las células epiteliales intestinales que no están en proceso de división. La luz de la glándula (*L*) está en el ángulo superior *derecho* de la fotografía. *CT*, tejido conjuntivo; *E*, eosinófilo. 5 000 ×.

- **Vaina fibroblástica pericríptica**, que constituye una población de fibroblastos bien desarrollada cuyas células se replican con regularidad. Los fibroblastos se dividen justo debajo de la base de la glándula intestinal, junto a los células madre del epitelio (tanto en el intestino delgado como en el intestino grueso). Los fibroblastos pueden diferenciarse y migrar hacia arriba en forma paralela y sin-

crónica con las células epiteliales. Aunque el destino final del fibroblasto pericríptico es desconocido, la mayoría de estas células, después de alcanzar el nivel de la superficie luminal, adoptan las características morfológicas e histoquímicas de los macrófagos. Algunos datos indican que los macrófagos del centro de la lámina propia del intestino grueso se originarían como una diferenciación terminal de los fibroblastos pericrípticos.

- **GALT**, que es continuo con el íleon terminal. En el intestino grueso, el GALT está más desarrollado; nódulos linfáticos grandes distorsionan el espaciado regular de las glándulas intestinales y se extienden hacia la submucosa. Es probable que el desarrollo extenso del sistema inmunitario en el colon sea un reflejo de la cantidad y variedad de microorganismos y productos finales del metabolismo nocivos que hay en la luz colónica normal.
- **Vasos linfáticos**. En general, no hay vasos linfáticos en el centro de la lámina propia entre las glándulas intestinales y ninguno se extiende hacia la superficie luminal del intestino grueso. Sólo en fecha reciente y mediante el uso de nuevos marcadores muy selectivos para el epitelio linfático, los investigadores han encontrado vasos linfáticos de pequeño calibre ocasionales a la altura de las bases de las glándulas intestinales. Estos vasos drenan hacia la red linfática de la muscular de la mucosa. El siguiente paso en el drenaje linfático ocurre en los plexos linfáticos de la submucosa y la muscular externa antes de que la linfa abandone la pared del intestino grueso y drene en los nódulos linfáticos regionales. Para comprender la importancia clínica del patrón linfático en el intestino grueso, véase el cuadro 17-6.

Muscular externa

Como ya se mencionó, en el ciego y en el colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoide) la **capa externa de la muscular externa** está parcialmente condensada en bandas musculares longitudinales prominentes, denominadas **tenias del colon**, que pueden observarse a simple vista (v. fig. 17-27). Entre estas bandas, la capa longitudinal forma una lámina muy delgada. En el recto, en el conducto anal y en el apéndice vermiforme, la capa longitudinal externa de músculo liso presenta un espesor grueso y uniforme, como en el intestino delgado.

Los haces musculares de las tenias del colon penetran la **capa muscular interna circular** con intervalos irregulares en toda la longitud y circunferencia del colon. Estas discontinuidades visibles en la muscular externa permiten que diferentes segmentos del colon se contraigan en forma independiente, lo cual conduce a la formación de las **haustras del colon**, que son saculaciones en la pared colónica.

La muscular externa del intestino grueso produce dos tipos principales de contracciones: de segmentación y peristálticas. Las contracciones de segmentación son locales y no propulsan el contenido intestinal. La peristalsis causa el movimiento masivo distal del contenido colónico. Los movimientos peristálticos masivos son infrecuentes. En las personas sanas suelen ocurrir una vez al día para vaciar el colon distal.

Submucosa y serosa

La **submucosa** del intestino grueso se corresponde con la descripción general ya brindada. En los sitios en que el intestino grueso está en contacto directo con otras estructuras (como sucede en gran parte de su superficie posterior), su capa externa es una adventicia; en el resto del órgano, la capa externa es una serosa típica.

Ciego y apéndice

El **ciego** forma una bolsa ciega justo distal a la válvula ileocecal. El apéndice es una evaginación digitiforme delgada de esa bolsa. La histología del ciego es muy similar a la del resto del colon; el **apéndice** difiere del colon porque tiene una capa uniforme de músculo longitudinal en la muscular externa (fig. 17-30 y lámina 63, pág. 672). El rasgo más obvio del apéndice es la gran cantidad de nódulos linfáticos que se extienden dentro de la submucosa. En muchos adultos, la estructura normal del apéndice desaparece y el órgano se llena con tejido cicatrizal fibroso. La obstrucción del orificio de comunicación entre el apéndice y el ciego, en general debido a cicatrices, produce acumulación de moco viscoso o materia fecal que se introduce en la luz del apéndice proveniente del ciego y puede causar **apendicitis** (inflamación del apéndice). El apéndice también es un sitio común de aparición de **carcinoide**, un tipo de tumor que se origina a partir de las células enteroendocrinas de la mucosa de revestimiento (v. cuadro 17-3).

Recto y conducto anal

El **recto** es la porción distal dilatada del tubo digestivo. Su parte superior se distingue del resto del intestino grueso por la presencia de pliegues denominados **pliegues rectales transversos**. La mucosa del recto es similar a la del resto del colon distal y posee glándulas intestinales tubulares rectas con muchas células caliciformes.

La porción más distal del tubo digestivo es el **conducto anal**. Tiene una longitud media de 4 cm y se extiende desde la cara superior del diafragma pélvico hasta el orificio anal (fig. 17-31). La porción superior del conducto anal presenta pliegues longitudinales denominados **columnas anales**. Las depresiones que hay entre estas columnas reciben el nombre de **senos anales**. El conducto anal está dividido en tres zonas de acuerdo con las características del revestimiento epitelial:

- **Zona colorrectal**, que se encuentra en la tercera parte superior del conducto anal y contiene epitelio cilíndrico simple con características idénticas a las del epitelio del recto.
- **Zona de transición anal (ATZ)**, que ocupa la tercera parte del medio del conducto anal. Constituye la transición entre el epitelio cilíndrico simple de la mucosa rectal y el epitelio estratificado plano de la piel perianal. La ATZ posee un epitelio cilíndrico estratificado interpuesto entre el epitelio cilíndrico simple y el epitelio estratificado plano, que se extiende hacia la zona cutánea del conducto anal (fig. 17-32 y lámina 64, pág. 674).
- **Zona escamosa**, que se encuentra en la tercera parte inferior del conducto anal. Esta zona está revestida con epitelio estratificado plano (escamoso) que es continuo con el de la piel perianal.

En el conducto anal, las **glándulas anales** se extienden dentro de la submucosa e incluso dentro de la muscular externa. Estas glándulas tubulares rectas ramificadas secretan

moco en la superficie anal a través de conductos revestidos por un epitelio cilíndrico estratificado. A veces, las glándulas anales están rodeadas por tejido linfático difuso. Con frecuencia conducen a la formación de **fístulas** patológicas (un orifico de comunicación falso entre el conducto anal y la piel perianal).

La piel que rodea el orificio anal contiene glándulas apocrinas grandes llamadas **glándulas circumanales**. En algunos animales, la secreción de estas glándulas actúa como una sustancia de atracción sexual. En este sitio también se encuentran folículos pilosos y glándulas sebáceas.

La submucosa de las columnas anales contiene las ramificaciones terminales de la arteria rectal superior y el plexo venoso rectal. La dilatación de estas venas de la submucosa constituye las **hemorroides internas**, que están relacionadas con el aumento de la presión venosa en el circuito de la vena porta (**hipertensión portal**). No hay tenias colónicas en el recto; la capa longitudinal de la muscular externa forma una lámina de espesor uniforme. La muscular de la mucosa desaparece más o menos a la altura de la ATZ, donde la capa circular de la muscular externa se engrosa para formar el esfínter anal interno. El esfínter anal externo está formado por músculo estriado del periné.

CUADRO 17–6 Correlación clínica: patrón de distribución de los vasos linfáticos y enfermedades del intestino grueso.

La **ausencia de drenaje linfático** desde la lámina propia del intestino grueso, se descubrió inicialmente con el uso de técnicas estándar para el análisis de muestras de tejido obtenidas de biopsias con los microscopios óptico y electrónico. Recientemente, los anticuerpos D2-40 monoclonales específicos que reaccionan con una sialoglucoproteína ligada a O de 40 kDa que se expresa en el endotelio linfático, están disponibles para el estudio de la distribución de los vasos linfáticos. Este estudio se tornó importante para verificar la integridad morfológica de la lámina propia en el intestino grueso, que está asociada con la ausencia de vasos linfáticos. Por ejemplo, en la inflamación superficial crónica del colon y el recto conocida como **colitis ulcerosa**, la formación de tejido granuloso está asociada con la proliferación de vasos sanguíneos y linfáticos dentro de la lámina propia. La linfangiogénesis (formación de vasos linfáticos) de esta enfermedad, está vinculada con la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El progreso del tratamiento de la colitis ulcerosa se puede verificar por biopsias, que muestran la desaparición de vasos linfáticos de la lámina propia. Por otro lado, la mayor cantidad de vasos linfáticos en la lámina propia señala la presencia de una inflamación activa.

El descubrimiento de la distribución de los vasos linfáticos en el intestino grueso estableció la base para el tratamiento actual de los **adenomas** (pólipos adenomatosos del intestino grueso). Éstos son neoplasias intraepiteliales localizadas en la masa de tejido que sobresale en la luz del intestino grueso (fig. C17-6.1). La ausencia de vasos linfáticos en la lámina propia fue importante para entender el ritmo lento de metástasis de ciertos tipos de cáncer de colon. Los cánceres que forman grandes pólipos adenomatosos en el colon, pueden crecer excesivamente dentro del epitelio y la lámina propia antes de tener acceso a los vasos linfáticos que hay a la altura de la muscular de la mucosa. Dado que casi el 50 % de todos los pólipos adenomatosos del intestino grueso se localizan en el recto y en el colon sigmoide, su presencia se puede detectar por medio de una rectosigmoideoscopía. Mientras la lesión esté confinada a la mucosa, la remoción endoscópica de tales pólipos se considera un tratamiento clínico adecuado. Sin embargo, la decisión terapéutica final debe ser confirmada después de un examen microscópico cuidadoso del espécimen extirpado.



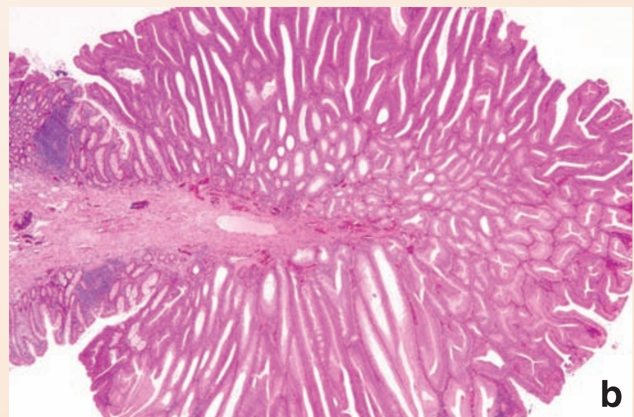


FIGURA C17-6.1 ▲ Pólipo adenomatoso del intestino grueso. a. Esta imagen muestra una vista macroscópica del pólipo (cerca de 2 cm de diámetro) que fue extirpado quirúrgicamente del intestino grueso durante una colonoscopía endoscópica. Tiene una superficie abollonada característica (con tumefacciones redondeadas) y un pedículo mediante el cual se une a la pared del colon. **b.** Esta fotomicrografía se obtuvo del centro del pólipo. En el extremo del pólipo, se nota un patrón repetitivo de túbulos cubiertos con células epiteliales neoplásicas que han migrado y se han acumulado en la superficie intestinal. El pedículo en el centro es continuo con la submucosa del colon. Cabe notar también la presencia de un epitelio cilíndrico simple normal del intestino grueso en la base del pedículo. (Reproducido de Mitros FA, Rubin E. *The Gastrointestinal Tract*. In: Rubin R, Strayer DS (eds): Rubin's Pathology: Clinicopathologic Foundations of Medicine, 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008).

CUADRO 17-7 Correlación clínica: cáncer colorrectal

El **cáncer colorrectal** (cáncer de colon o recto) es una de las principales causas de muerte relacionadas con cáncer en Estados Unidos. En 2013, se diagnosticaron más de 100 000 cánceres de colon y 40 000 cánceres rectales, que condujeron a más de 50 000 muertes en el año. El cáncer colorrectal suele presentarse entre los 60 y los 79 años en personas con dietas bajas en fibras y altas en grasas. La mayoría de los cánceres colorrectales (cerca del 98 %) son adenocarcinomas y comienzan como pequeñas masas de células benignas que se originan en el epitelio glandular. Estas masas forman pólipos adenomatosos, que normalmente se pueden detectar con una colonoscopía o una sigmoidoscopía. En los exámenes microscópicos, las glándulas intestinales irregulares están revestidas por una capa o más de células neoplásicas que se tiñen de oscuro, con producción de moco o sin ella (fig. C17-7.1).

El cáncer de colon varía en su distribución a lo largo del intestino grueso. Alrededor del 38 % de los cánceres se localiza en el ciego y en el colon ascendente, el 38 % en el colon transverso, el 18 % en el colon descendente y el 8 % en el colon sigmoide.

En la actualidad, se cree que la inestabilidad cromosómica asociada con la acumulación escalonada de las mutaciones en los protooncogenes y los genes supresores, desempeña un papel decisivo en el desarrollo del cáncer colorrectal. Inicialmente, cuando las células epiteliales pierden el **gen supresor de tumores APC**, desarrollan pequeños pólipos. A continuación, la mutación en el **protooncogen K-Ras** transforma el pólipo en un adenoma benigno. Estas células sufren una mutación y/o supresión adicional por el **gen supresor de tumores p53** y el **gen DCC**, lo que conduce al desarrollo de una forma invasiva de adenocarcinoma. El segundo mecanismo que conduce al desarrollo del cáncer colorrectal es causado por lesiones genéticas en el **gen de reparación de incompatibilidad de ADN** en las células epiteliales del colon. El cáncer colorrectal en esta etapa temprana suele producir síntomas generales como cambios en el movimiento intestinal, constipación o diarrea persistentes, calambres rectales o sangrado rectal, lo que puede ser un indicador de una malignidad en desarrollo. Con una detección temprana, la cirugía, la radiación y/o la quimioterapia pueden ser tratamientos efectivos.

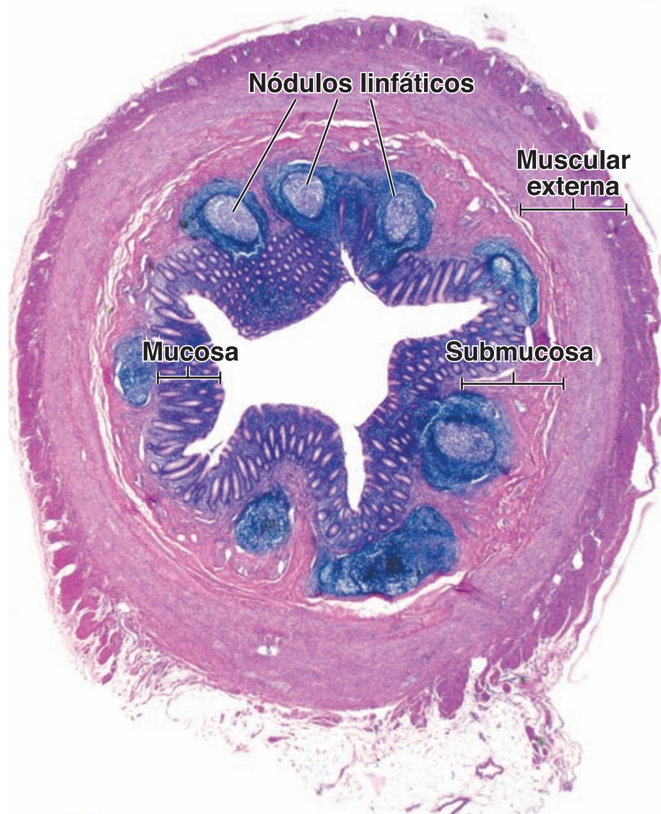


FIGURA 17-30 ▲ Fotomicrografía de un corte transversal a través del apéndice vermiforme. El apéndice vermiforme posee las mismas cuatro capas que el intestino grueso pero su diámetro es menor. Normalmente, los nódulos linfáticos se observan dentro de la mucosa entera y con frecuencia se extienden hacia la submucosa. Se deben observar los centros germinativos bien delimitados dentro de los nódulos linfáticos. La muscular externa está compuesta por una capa circular bastante gruesa y una capa longitudinal externa mucho más fina. El apéndice está cubierto por una capa serosa que es continua con el mesoapéndice (*abajo, a la derechar*). 10×.

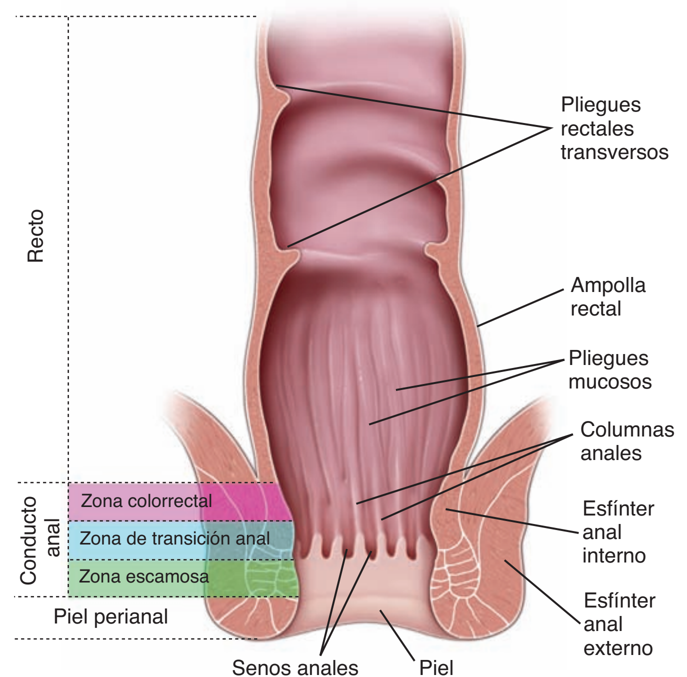


FIGURA 17-31 ▲ Ilustración del recto y del conducto anal. El recto y el conducto anal son las porciones terminales del intestino grueso. Están revestidos por la mucosa colorrectal que posee un epitelio cilíndrico simple formado en su mayor parte por células caliciformes y una gran cantidad de glándulas anales. En el conducto anal, el epitelio cilíndrico simple sufre una transición a epitelio cilíndrico estratificado (o cubico) y después a epitelio estratificado plano. Esta transición se produce en la región conocida como zona de transición anal, que ocupa la tercera parte media del conducto anal, entre la zona colorrectal y la zona escamosa de la piel perianal.

CUADRO 17-7 Correlación clínica: cáncer colorrectal (cont.)

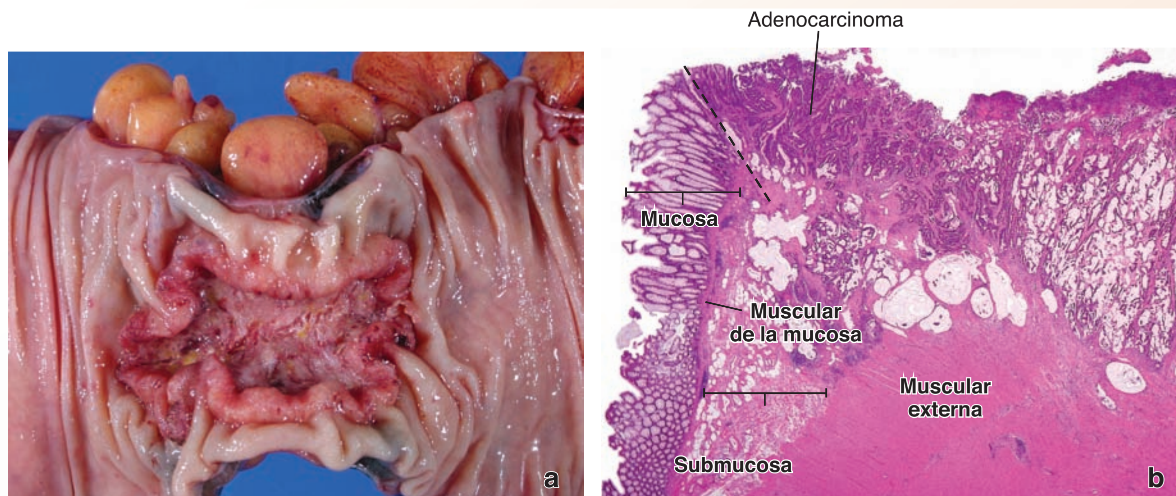


FIGURA C17-7.1 ▲ **Características macroscópicas y microscópicas del adenocarcinoma de colon. a.** Esta fotografía muestra una masa elevada y centralmente ulcerada que fue extirpada quirúrgicamente del colon. **b.** Esta fotomicrografía con poco aumento exhibe un sector de un tumor que fue tomada desde un borde libre de la lesión para mostrar tanto la mucosa normal del intestino grueso (*izquierda*) como un adenocarcinoma invasivo (*arriba, a la izquierda*). La transición abrupta al adenocarcinoma está marcada por la *línea de puntos*. Las glándulas intestinales en la parte normal del epitelio están revestidas por una capa simple de células caliciformes y absortivas y ocupa todo el espesor de la mucosa. En cambio, el tejido invadido por el adenocarcinoma muestra un patrón irregular de glándulas sin presencia de producción de moco. Las células y sus núcleos se tiñen intensamente con hematoxilina (hipercromáticos). Nótese que las fibras musculares derivadas de la muscular de la mucosa transcurren entre las glándulas colónicas. 120 ×. (Ambas imágenes, gentileza del Dr. Thomas C. Smyrk.)

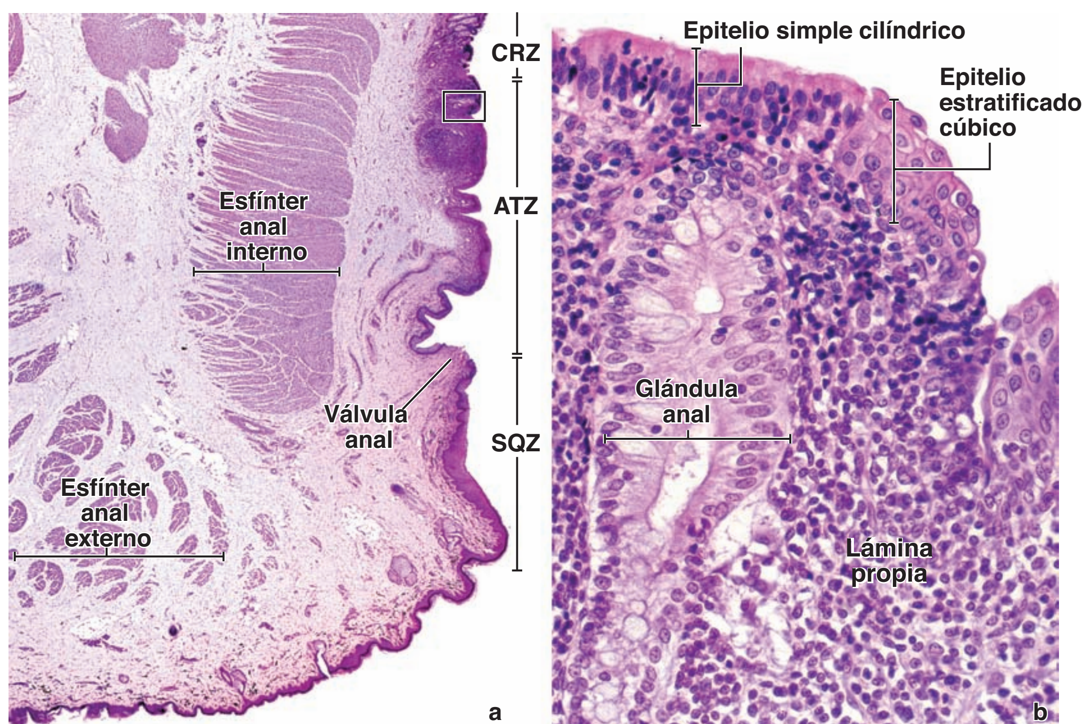


FIGURA 17-32 ▲ **Microfotografías del conducto anal. a.** Esta fotomicrografía muestra un corte longitudinal a través de la pared del conducto anal. Se deben notar las tres zonas del conducto anal: la zona escamosa (*SQZ*) que contiene un epitelio estratificado plano; la zona de transición anal (*ATZ*) que contiene un epitelio estratificado plano, un epitelio estratificado cúbico o cilíndrico y el epitelio cilíndrico simple de la mucosa rectal y la zona colorrectal (*CRZ*) que contiene sólo un epitelio cilíndrico simple como el resto del colon. Nótese la válvula anal que señala la transición entre la ATZ y la SQZ. El esfínter interno del ano es producto del engrosamiento de la capa circular de la muscular externa. En el tejido subcutáneo se ve una pequeña porción del esfínter externo del ano. 10 ×. **b.** En este gran aumento de la región dentro del *rectángulo* en **a** se ve con más detalle la zona de transición del conducto anal. Se debe notar la transición brusca entre el epitelio estratificado cúbico y el epitelio cilíndrico simple. El epitelio cilíndrico simple de las glándulas anales se extiende hacia la submucosa. Estas glándulas tubulares rectas que secretan moco están rodeadas por tejido linfático difuso. 200 ×.



Puntos esenciales

Sistema digestivo II: esófago y tubo digestivo

GENERALIDADES DEL ESÓFAGO Y DEL TUBO DIGESTIVO

- El **tubo digestivo** que se extiende desde el **esófago** hasta el **conducto anal**, es un tubo hueco compuesto por cuatro capas bien definidas (desde la luz hacia afuera): **mucosa**, **submucosa**, **muscular externa** y **serosa** (cuando el órgano está cubierto por peritoneo) o **adventicia** (cuando el órgano está rodeado por tejido conjuntivo).
- La **mucosa** siempre se asocia con la **lámina propia** subyacente (tejido conjuntivo laxo) y la **muscular de la mucosa** (capa muscular lisa). El tipo de epitelio mucoso varía de una región a otra, al igual que el espesor de la lámina propia y la muscular de la mucosa
- La **submucosa** está compuesta por tejido conjuntivo denso irregular que contiene vasos sanguíneos y linfáticos, un plexo nervioso y a veces glándulas.
- La **muscular externa** mezcla e impulsa el contenido del tubo digestivo. Consiste en dos capas de músculo liso: la capa interna es circular y la capa externa tiene una orientación longitudinal y entre ellas se halla el plexo nervioso mientérico.
- La **serosa** o **adventicia** es la capa más externa del tubo digestivo.

ESÓFAGO

- La **mucosa** del esófago posee un epitelio plano estratificado sin estrato córneo. La **submucosa** contiene glándulas esofágicas propias que lubrican y protegen la superficie de la mucosa. La **muscular externa** es estriada en su parte superior y es reemplazada en forma gradual por la capa de músculo liso en la parte inferior.
- En la **transición esofagogástrica**, el epitelio plano estratificado sin estrato córneo cambia en forma súbita al epitelio cilíndrico simple de la mucosa gástrica. Las glándulas cardiales esofágicas están presentes en la lámina propia en esta transición.

ESTÓMAGO

- El estómago presenta tres regiones histológicas: la región **cardial** que rodea el orificio esofágico, la región **pilórica** cerca de la unión gastroduodenal y la región **fúndica** (anatómicamente ocupada por el **fondo** y el **cuerpo**).
- La **mucosa** de la región fúndica forma varios pliegues longitudinales (**rugae**). Las **células mucosas superficiales** tapizan la superficie interna del estómago y las **fositas o fovéolas gástricas**, que son los orificios en las glándulas fúndicas ramificadas. Las células mucosas superficiales producen una cubierta viscosa (insoluble) gelificada, que contiene iones de bicarbonato, para proteger la superficie epitelial contra agresiones físicas y químicas.
- Las **glándulas fúndicas** producen jugo gástrico que contiene cuatro componentes principales: ácido clorhídrico (HCl), pepsina (enzima proteolítica), factor intrínseco (para la absorción de vitamina B_{12}) y moco (protector contra el ácido gástrico).
- El epitelio de la glándula fúndica tiene cuatro tipos celulares principales: las **células mucosas del cuello**, que producen secreciones mucosas solubles y poco alcalinas; las **células parietales**, responsables de la producción de HCl en la luz de su sistema de canalículos intracelulares; las **células principales**, que secretan la proteína pepsinógeno; las **células enteroendocrinas**, que producen pequeñas hormonas paracrinas y reguladoras gastrointestinales y las **células madre**, que son precursores de todas las células de la glándula fúndica.
- Las **células mucosas del cuello** producen secreciones mucosas solubles y poco alcalinas.
- Las **células parietales** son grandes células en el medio de la glándula que se encargan de la producción de HCl dentro de la luz del sistema de canalículos intracelulares. Estas células también secretan factor intrínseco.
- Las **células principales** se localizan en la parte profunda de la glándula fúndica y secretan la proteína pepsinógeno. Al contacto con el pH bajo del jugo gástrico, el pepsinógeno se convierte en pepsina, una enzima proteolítica activa.

- Las **células enteroendocrinas** se encuentran en todos los niveles de la glándula fúndica. Producen pequeñas hormonas reguladoras gastrointestinales y paracrinas.
- Las **células madre** son precursores de todas las células de la glándula fúndica y se localizan en la región del cuello de la glándula.
- Las **glándulas cardiales** están compuestas en su totalidad por células secretoras de moco con ocasionales células enteroendocrinas entremezcladas.
- Las **glándulas pilóricas** son ramificadas y están tapizadas por células que tienen un aspecto semejante al de las células mucosas superficiales y células enteroendocrinas ocasionales.

INTESTINO DELGADO

- El **intestino delgado** es el componente más largo del tubo digestivo y está dividido en tres regiones anatómicas: el **duodeno** (con glándulas de Brunner secretoras de moco en la submucosa), el **yeyuno** y el **íleon** (con placas de Peyer en la submucosa).
- La mucosa del intestino delgado está revestida por epitelio cilíndrico simple y su superficie absortiva está incrementada por los **pliegues circulares** y las **vellosidades**. Las glándulas intestinales tubulares simples (o criptas) se extienden desde la muscular de la mucosa y desembocan en la luz de la base de la vellosidad.
- El epitelio mucoso intestinal presenta al menos cinco tipos celulares: **enterocitos**, que son células absortivas especializadas para el transporte de sustancias desde la luz hacia los vasos sanguíneos o linfáticos; las **células caliciformes**, que son glándulas unicelulares mucosecretoras entremezcladas con otras células del epitelio intestinal; las **células de Paneth**, que secretan sustancias antimicrobianas (p. ej., lisozima, α-defensinas); las **células enteroendocrinas**, que producen diversas hormonas endocrinas y paracrinas gastrointestinales y las **células M**, que están especializadas como células transportadoras de antígeno y cubren los nódulos linfáticos de la lámina propia.
- Las células del epitelio mucoso intestinal se hallan tanto en las glándulas intestinales como en la superficie de las vellosidades, y sus proporciones cambian según la región.
- Los **enterocitos** son células absortivas especializadas en el transporte de sustancias desde la luz hacia los vasos sanguíneos o linfáticos.
- Las **células caliciformes** son glándulas unicelulares secretoras de mucina dispersas entre otras células del epitelio intestinal.
- Las **células de Paneth** se encuentran en la base de las glándulas intestinales, y su función primaria es secretar sustancias antimicrobianas (p. ej.,lisozima, α-defensinas)
- Las **células enteroendocrinas** producen diversas hormonas endocrinas y paracrinas gastrointestinales. Las **células M** (que poseen micropliegues) están especializadas como células transportadoras de antígenos. Cubren los nódulos linfáticos de la lámina propia.
- Los **células madre** son precursores de todas las células de las glándulas intestinales y se localizan cerca del fondo de la glándula.
- La **muscular externa** coordina las contracciones de las capas interna circular y externa longitudinal para producir peristalsis que desplaza el contenido intestinal en dirección distal. El **plexo mientérico** (plexo de Auerbach) autónomo inerva la muscular externa.

INTESTINO GRUESO

- El **intestino grueso** está compuesto por el **ciego** (con su **apéndice vermiforme**), el **colon**, el **recto** y el **conducto anal**. El apéndice tiene una gran cantidad de nódulos linfáticos que se extienden hacia la submucosa.
- La mucosa del intestino grueso contiene abundantes **glándulas intestinales** (criptas de Lieberkühn) tubulares rectas, que se extienden en todo su espesor. Las glándulas están cubiertas por enterocitos (para la reabsorción de agua) y células caliciformes (para lubricación)
- La **muscular externa** del colon presenta su capa externa condensada en tres bandas longitudinales prominentes, las **tenias colónicas,** que conducen a la formación de saculaciones en la pared del intestino grueso (haustras colónicas)
- En el **conducto anal**, el epitelio cilíndrico simple se torna estratificado en la **zona de transición anal** (tercera parte media del conducto anal). La parte inferior del conducto anal está cubierta por epitelio estratificado plano que es continuo con la piel perineal.

LÁMINA 54 Esófago

El **esófago**, la primera parte del tubo digestivo, es un tubo muscular que conduce los alimentos y otras sustancias desde la orofaringe hasta el estómago. La **mucosa** que tapiza la longitud del esófago posee un epitelio plano estratificado sin estrato córneo. La **lámina propia** subyacente es semejante a la del resto del tubo digestivo; el tejido linfático difuso está disperso en toda su extensión y también hay nódulos linfáticos. La capa profunda de la mucosa, la **muscular de la mucosa**, está compuesta por fascículos de fibras musculares lisas de orientación longitudinal. La **submucosa** está compuesta por tejido conjuntivo denso no modelado que contiene vasos sanguíneos y linfáticos de gran calibre, fibras nerviosas y células ganglionares. Las fibras nerviosas y las células ganglionares forman el plexo submucoso (plexo de Meissner). La **muscular externa** se divide en dos capas musculares, una capa circular interna y una capa longitudinal externa. La tercera parte superior de la muscular externa está compuesta por músculo estriado, una continuación del músculo de la faringe. El músculo estriado y los fascículos de musculo liso se mezclan y se entretejen en la muscular externa de la tercera parte media del esófago. La muscular externa de la tercera parte inferior está formada sólo por músculo liso, como en el resto del tubo digestivo.



Esófago, simio, H&E, 60 ×; recuadro 400 ×.

Aquí se muestra un corte transversal de la pared del esófago. La **mucosa** *(Muc)* está compuesta por epitelio estratificado plano *(Ep)*, una **lámina propia** *(LP)* y la **muscular de la mucosa** *(MM)*. El límite entre el epitelio y la lámina propia es nítido, aunque irregular, como resultado de la presencia de numerosas papilas profundas de tejido conjuntivo. La capa basal del epitelio se tiñe intensamente y aparece como una banda oscura que es bastante visible con poco aumento. Esto se debe, en parte, a la basofilia citoplasmática de las células basales. El hecho de que las células basales sean pequeñas eleva la relación nucleocitoplasmática, lo cual intensifica aún más la tinción con hematoxilina de esta capa.

La **submucosa** está compuesta por tejido conjuntivo denso no modelado que contiene los vasos sanguíneos y los nervios más grandes. En esta figura no se observan glándulas en la submucosa, pero suelen hallarse en toda esta capa y es probable que queden incluidas en algún corte de la pared. Mientras el límite entre el epitelio y la lámina propia es claro, el límite entre la mucosa *(Muc)* y la submucosa *(SubM)* está menos definido, aunque se discierne con bastante facilidad.

La **muscular externa** *(ME)* que se muestra aquí está compuesta principalmente por músculo liso, pero también contiene áreas de músculo estriado. Si bien las estrías no son visibles con este poco aumento, las regiones de eosinofilia intensa *(asteriscos)* corresponden a músculo estriado cuando se las observa con más aumento. El *recuadro*, que corresponde a una región de la *mitad inferior* de la figura, corrobora esta identificación.

El *recuadro* muestra músculo liso y estriado con orientación circular. El músculo estriado se tiñe más intensamente con eosina, pero es más importante la distribución y la cantidad de núcleos. En el centro del *recuadro*, se encuentran abundantes núcleos alargados y orientados en forma uniforme que pertenecen al músculo liso *(SM)*. Por arriba y por debajo hay unos pocos núcleos alargados; además, están situados principalmente en la periferia de las fibras. Éste es músculo estriado *(StM)* cuyas estrías transversales son apenas perceptibles en algunos sitios. El espécimen que se muestra aquí pertenece a la mitad del esófago, donde hay tanto músculo liso como músculo estriado. La muscular externa de la tercera parte distal del esófago posee sólo músculo liso, mientras que la tercera parte proximal contiene exclusivamente músculo estriado. Por fuera de la muscular externa se encuentra la **adventicia** *(Adv)* que consiste en tejido conjuntivo denso.



Mucosa, esófago, simio, H&E, 300 ×.

Como en otros epitelios estratificados planos, las células nuevas se producen en el estrato basal, desde donde migran hacia la superficie. Durante esta migración, la forma y la orientación de las células cambian. Este cambio en la forma y orientación celular también se refleja en el aspecto de los núcleos. En las capas profundas, los núcleos son esféricos; en las capas más superficiales, los núcleos son alargados y se orientan en forma paralela al plano de la superficie. El hecho de que puedan verse núcleos en todo el espesor del revestimiento, en particular en las células superficiales, indican que el epitelio no está cornificado. En algunos casos, el epitelio de las regiones superiores del esófago puede estar paraqueratinizado o, con mucho menos frecuencia, cornificado.

Como se muestra en esta figura, la **lámina propia** *(LP)* es un tejido conjuntivo laxo muy celular que contiene muchos linfocitos *(Lym)*, vasos sanguíneos pequeños y vasos linfáticos *(LV)*. La parte más profunda de la mucosa es la muscular de la mucosa *(MM)*. Esta capa de músculo liso define el límite entre la mucosa y la submucosa. Los núcleos de las células musculares lisas de esta capa aquí aparecen esferoidales porque el plano de corte es transversal a la fibra.

Adv, adventicia
Ep, epitelio estratificado plano
L, capa longitudinal de la muscular externa
LP, lámina propia
LV, vasos linfáticos
Lym, linfocitos
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
SM, músculo liso
StM, músculo estriado
SubM, submucosa
flechas (figura inferior), linfocitos en el epitelio
asteriscos (figura superior), regiones de músculo estriado en la muscular externa

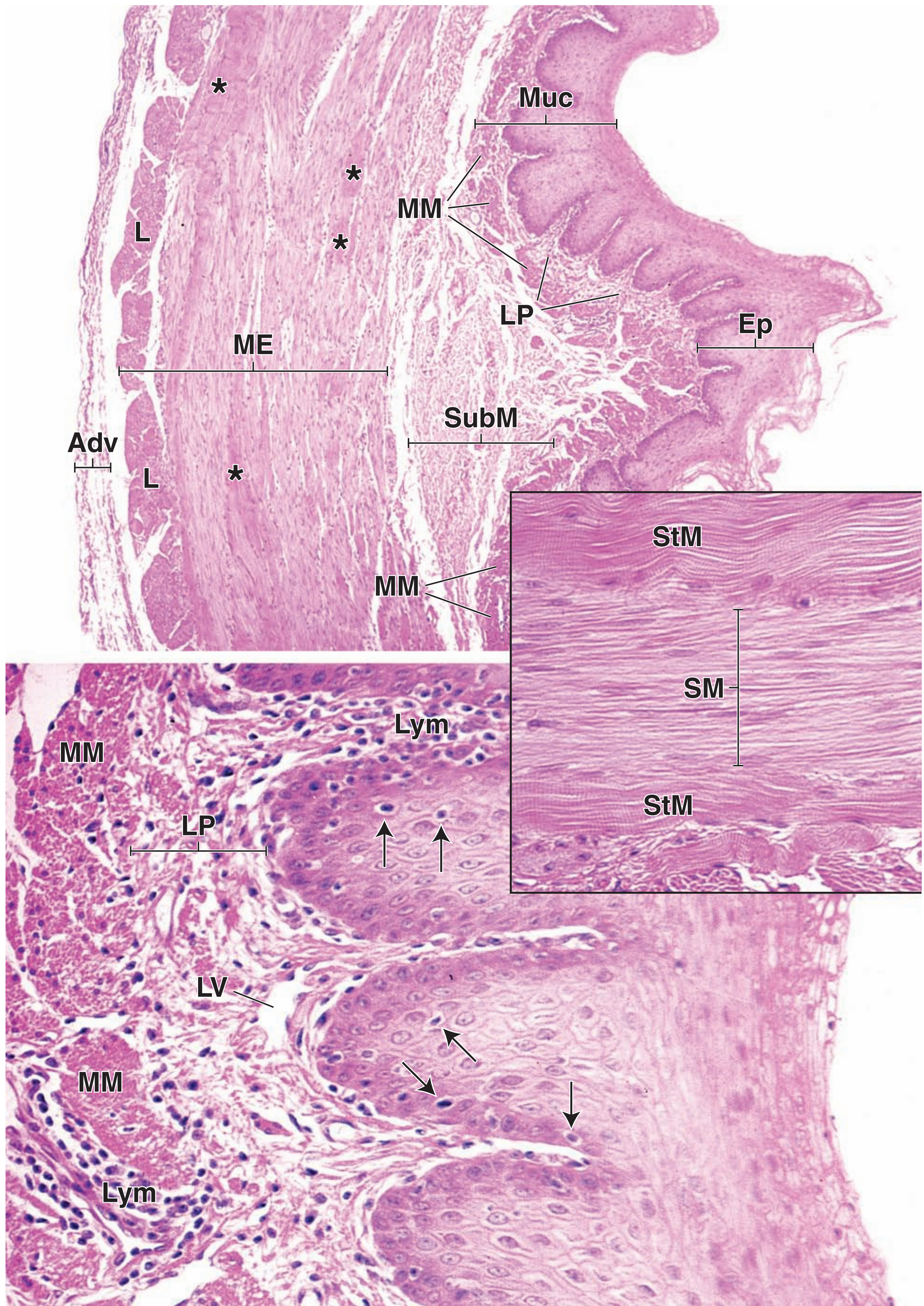
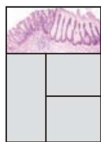

Muc
MM
L
LP
Ep
ME
SubM
Adv
L
StM
MM
SM
MM
Lym
LP
StM
LV
MM
Lym

LÁMINA 55 Esófago y estómago, región del cardias

La **transición esofagogástrica** marca un cambio funcional desde lo que es un simple conducto (esófago) hacia un verdadero órgano digestivo (estómago). El epitelio de la mucosa cambia desde estratificado plano (protección) a cilíndrico simple (secreción), el cual forma las glándulas que secretan mucinógeno, enzimas digestivas y ácido clorhídrico. La lámina propia muy celular contiene abundante tejido linfático difuso, lo cual enfatiza la contribución de esta capa al sistema inmunitario.

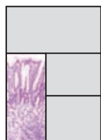


Transición esofagogástrica, esófago y estómago, ser humano, H&E, 100×.

Aquí se muestra la transición entre el esófago y el estómago. El esófago está a la *derecha* y la región cardial del estómago a la *izquierda*. El *rectángulo grande* marca una región representativa de la mucosa cardial que se con más aumento en la figura de abajo; el *rectángulo más pequeño* muestra una parte de la transición que se examina con más aumento en la figura de la *derecha*.

Como se observa en la lámina 54, el esófago tiene un revestimiento interno de **epitelio estratificado plano** *(Ep)* cuya superficie basal está indentada por papilas profundas de tejido conjuntivo. Cuando éstas se seccionan en sentido oblicuo (como ha sucedido aquí con cinco de ellas), aparecen como islotes de tejido conjuntivo dentro del epitelio grueso. Debajo del epitelio están la lámina propia y la muscular de la mucosa *(MM)*. En la transición entre el esófago y el estómago (v. también la *figura del centro, a la derecha*), el epitelio estratificado plano del esófago termina en forma abrupta y comienza el **epitelio cilíndrico simple** de la superficie gástrica.

La superficie del estómago contiene numerosas depresiones relativamente profundas denominadas fositas gástricas *(P)* o fovéolas, que poseen un epitelio similar al de la superficie con el cual se continúa. Las **glándulas** *(GL)* que se desembocan en la base de las fositas son las glándulas cardiales. Toda la mucosa gástrica contiene glándulas. Existen tres tipos de glándulas gástricas: las cardiales, las fúndicas y las pilóricas. Las glándulas cardiales están en la vecindad inmediata del orificio esofágico inferior; las glándulas pilóricas se encuentran en el antro gástrico, la porción distal con forma de embudo (infundibuliforme) del estómago que conduce al duodeno, y las glándulas fúndicas se encuentran en todo el resto del órgano.



Región del cardias, estómago, ser humano, H&E, 260×.

Las **glándulas cardiales** y las fositas observadas en la *figura superior* están rodeadas por una lámina propia muy celular. Con este aumento mayor, se puede observar que muchas células de la lámina propia son linfocitos y otras células del sistema inmunitario. Entre las células musculares lisas de la muscular de la mucosa *(MM)* puede haber una gran cantidad de linfocitos *(L)* por lo que esta capa parece interrumpida. Además, las *flechas* indican algunos linfocitos intraepiteliales.

Las glándulas cardiales *(GL)* están restringidas en una región estrecha alrededor del orificio del cardias. No hay un límite preciso entre el cardias y la región fúndica del estómago, cuyas glándulas contienen células parietales y principales. Por consiguiente, a la altura del límite entre estas dos regiones, en las glándulas cardiales se ven células parietales ocasionales.

En ciertos animales (p. ej., rumiantes y cerdos), la anatomía y la histología del estómago son diferentes. En ellos, al menos una parte del estómago está revestida por epitelio estratificado plano.



Transición esofagogástrica, esófago y estómago, ser humano, H&E, 440×.

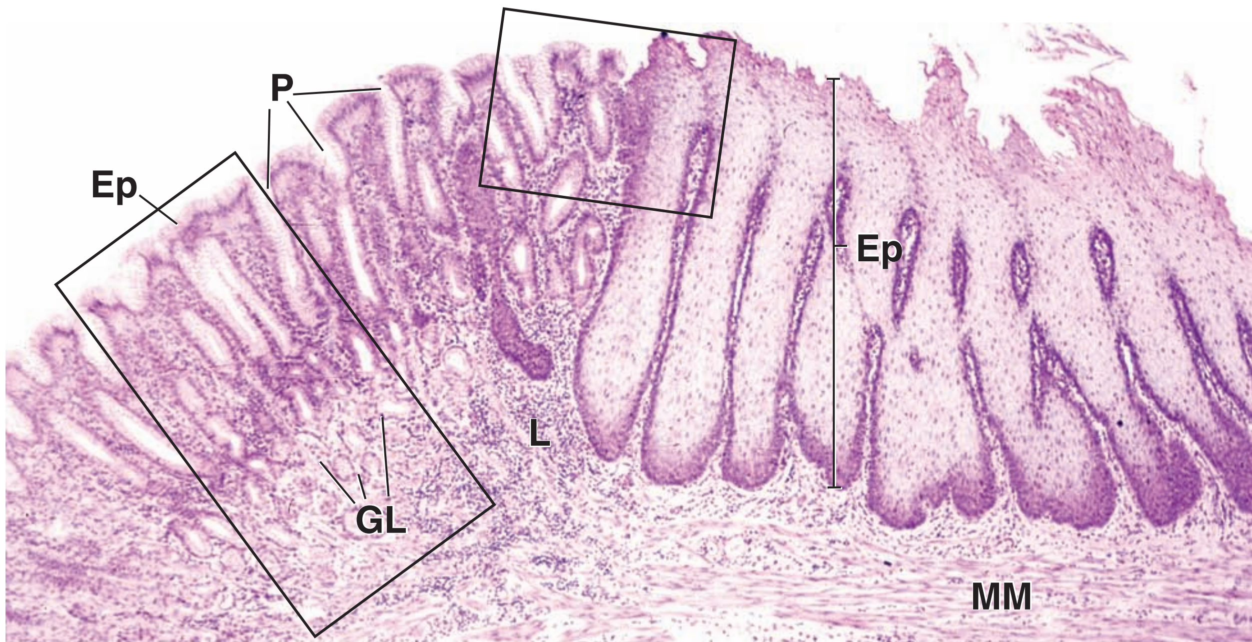
Las células cilíndricas de la superficie del estómago y de las **fositas gástricas** *(P)* producen moco. Cada célula de la superficie general y de las fovéolas contiene un cáliz mucoso en su citoplasma apical, que forma una lámina glandular de **células mucosas superficiales** *(SMC)*. El contenido del cáliz mucoso suele perderse durante la preparación del tejido y por eso la región del cáliz apical de las células aparece vacía en los cortes de parafina teñidos con H&E, como los que se muestran en esta lámina.

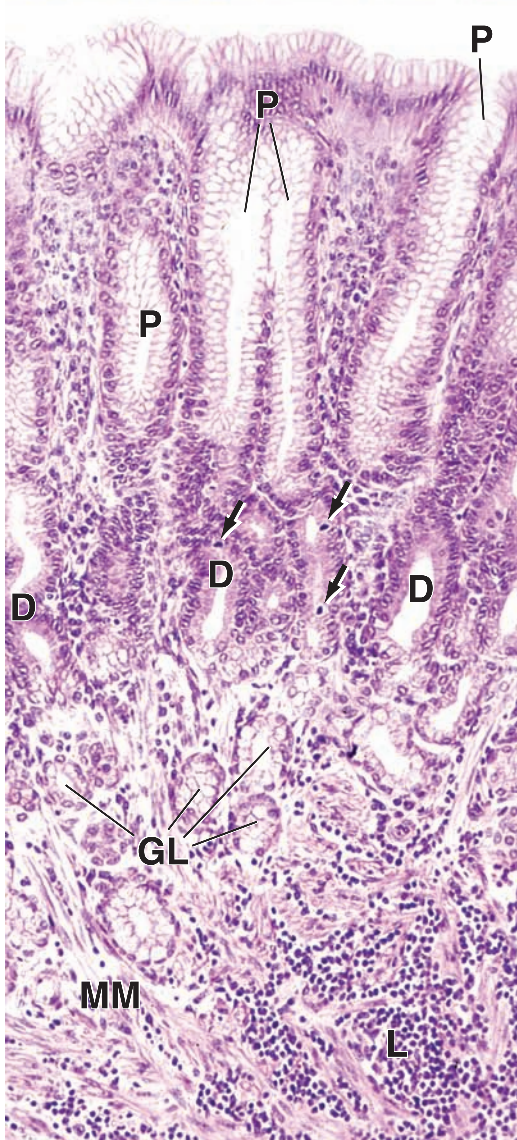


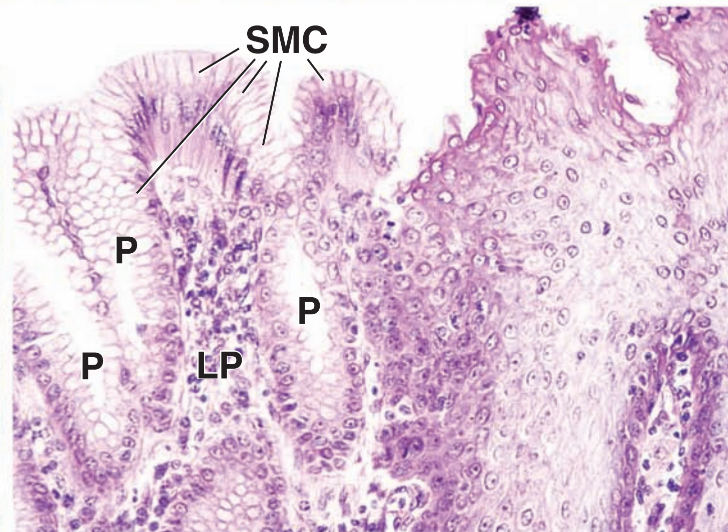
Región del cardias, estómago, ser humano, H&E, 440×.

El epitelio de las glándulas cardiales *(GL)* también está compuesto por **células mucosas glandulares** *(MGC)*. Como se observa en la fotomicrografía, el núcleo de la célula glandular normalmente está aplanado; un lado es contiguo a la base de la célula, mientras que el otro lado es contiguo al citoplasma de tinción pálida. De nuevo, el moco se pierde durante el procesamiento del tejido y esto es la causa del aspecto pálido del citoplasma. Si bien las **glándulas cardiales** en su mayoría no son ramificadas, a veces se observan algunas ramificaciones. Las glándulas vierten sus secreciones a través de conductos *(D)* en la base de las fositas gástricas. Las células que forman los conductos son cilíndricas y el citoplasma se tiñe bien con eosina. Esto facilita la distinción entre las células del conducto y las células glandulares mucosas. Entre las células que forman la porción del conducto de la glándula, están las que sufren división mitótica para reemplazar las células mucosas superficiales y glandulares. Las glándulas cardiales también contienen células enteroendocrinas, pero son difíciles de identificar en los cortes de parafina teñidos con H&E de rutina.

D, conducto de glándula cardial
Ep, epitelio
GL, glándulas cardiales
L, linfocitos
LP, lámina propia
MGC, células mucosas glandulares
MM, muscular de la mucosa
P, fositas (fovéolas) gástricas
SMC, células mucosas superficiales
flechas, linfocitos intraepiteliales


P
Ep
Ep
L
GL
MM


P
P
P
D
D
D
GL
MM
L


SMC
P
P
P
LP

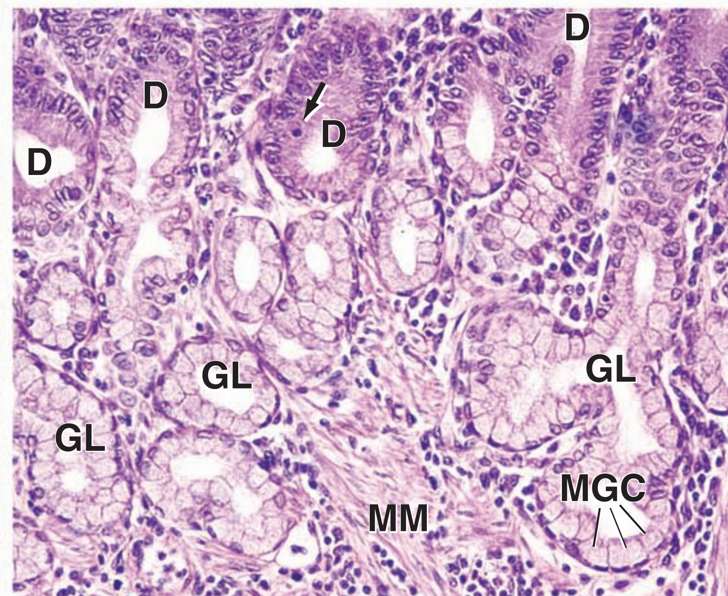

D
D
D
D
GL
GL
GL
MM
MGC

LÁMINA 56 Estómago I

Desde el punto de vista histológico, el **estómago** se divide en tres regiones: el **cardias**, que está junto al esófago y contiene glándulas cardiales que secretan principalmente mucinógeno; el **píloro**, que es proximal con respecto al esfínter gastroduodenal (pilórico) y contiene glándulas pilóricas que secretan un mucinógeno semejante al de las *células mucosas superficiales* y el **fundus**, el cuerpo o la parte más grande del estómago que contiene glándulas fúndicas (gástricas). Las glándulas fúndicas contienen **células parietales (oxínticas)**, que son acidófilas y secretan HCl 0,16 N y **células principales**, que son basófilas y contienen gránulos de secreción acidófilos en su citoplasma apical. Los gránulos contienen sobre todo pepsinógeno. En las glándulas de todas las regiones del estómago hay **células enteroendocrinas**.



Estómago, ser humano, H&E.

Como sucede en otras partes del tubo digestivo, la pared del estómago está formada por cuatro capas: mucosa *(Muc)*, submucosa *(SubM)*, muscular externa *(ME)* y serosa. La **mucosa** es la capa más interna y presenta tres regiones distintivas (*flechas*). La región más superficial (en contacto con la luz del órgano) contiene fositas gástricas; la región intermedia contiene los cuellos de las glándulas que se tiñen bien con la eosina y la región más profunda (alejada de la luz del órgano) se tiñe intensamente con la hematoxilina. Los tipos de células de esta región (basófila) de la mucosa fúndica se consideran en la *figura de abajo*. Las células de las tres regiones y sus características de tinción se consideran en la lámina 57 de este atlas.

La superficie interna del estómago vacío exhibe pliegues largos conocidos como **rugae** (arrugas). Aquí se muestra un corte transversal de uno de estos pliegues. Está compuesto por mucosa y submucosa *(asteriscos)*. Estos pliegues no son permanentes y desaparecen al estirarse la pared gástrica, como ocurre cuando el estómago se distiende. También son visibles las regiones mamiladas *(M)*, las cuales consisten en elevaciones leves de la mucosa que se parecen a los adoquines de una calle empedrada. Las regiones mamiladas están compuestas sólo por mucosa, no poseen submucosa.

La **submucosa** y la **muscular externa** se tiñen predominantemente con la eosina pero la muscular externa aparece más oscura. El músculo liso de la muscular externa le imparte un aspecto homogéneo y sólido uniforme. En cambio, la submucosa al ser tejido conjuntivo, puede contener adipocitos y posee vasos sanguíneos *(BV)* abundantes. La **serosa** es tan delgada que con este poco aumento no se alcanza a ver como una capa definida.



Transición cardiofúndica, estómago, ser humano, H&E.

Esta figura y la figura de abajo muestran la **transición cardiofúndica** entre el cardias y las regiones fúndicas del estómago. Esta transición puede identificarse en los cortes histológicos según la estructura de la mucosa. Las fositas gástricas *(P)*, de las cuales se observan algunas que desembocan en la superficie *(flechas)*, son similares en ambas regiones, pero las glándulas son diferentes. Están compuestas sobre todo por células mucosecretoras y algunas células enteroendocrinas. El límite entre las glándulas cardiales *(CG)* y las glándulas fúndicas *(FG)* está señalado por *líneas de puntos* en cada fotomicrografía.

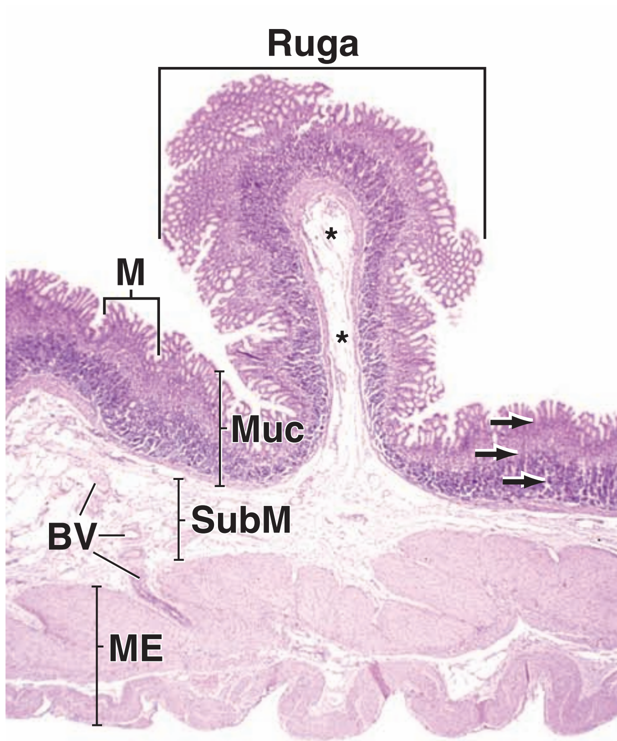
Aquí se muestra todo el espesor de la mucosa gástrica, como lo indica la presencia de la muscular de la mucosa *(MM)* debajo de las bases de las glándulas fúndicas. La muscular de la mucosa que hay debajo de las glándulas cardiales, está desdibujada por la gran infiltración de linfocitos que forman un nódulo linfático *(LN)*.



Transición cardiofúndica, estómago, ser humano, H&E.

Esta fotomicrografía permite comparar con más aumento las glándulas cardiales y las glándulas fúndicas. Las **glándulas cardiales** *(CG)* están compuestas por células mucosas glandulares distribuidas en la forma un epitelio cilíndrico simple; el núcleo se encuentra en la parte más basal de la célula y aparece un poco aplanado. El citoplasma aparece como un retículo pálido de material que se tiñe poco. La luz *(L)* de las glándulas cardiales es bastante amplia. Por otro lado, las **glándulas fúndicas** *(FG)* (*a la izquierda de la línea de puntos*) son pequeñas y la luz sólo puede verse en algunos cortes fortuitos. En consecuencia, la mayor parte de las glándulas aparecen como cordones de células. Dado que es una región profunda de la mucosa fúndica, la mayoría de las células son células principales. La porción basal de la célula principal contiene el núcleo y un extenso ergatoplasma, de ahí su basofilia. El citoplasma apical, normalmente ocupado por los gránulos de secreción que se perdieron durante la preparación del tejido, se tiñe poco. Dispersas entre las células principales están las células parietales *(PC)*. Estas células tienen un núcleo redondeado característico que está rodeado por un citoplasma eosinófilo. Entre las células de la lámina propia se ven algunas con núcleos alargados pálidos. Éstas son células musculares lisas *(SM)* que se extienden hacia la lámina propia desde la muscular de la mucosa

BV, vasos sanguíneos
CG, glándulas cardiales
FG, glándulas fúndicas
L, luz
LN, nódulo linfático
M, región mamilada (mamelón)
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
P, fositas gástricas
PC, células parietales
SM, células musculares lisas
SubM, submucosa
flechas: fotomicrografía superior izquierda, tres regiones de la mucosa fúndica con tinción diferente; fotomicrografía superior derecha, orificios de las fositas gástricas
asteriscos, submucosa en la rugae
línea de puntos, límite entre las glándulas cardiales y fúndicas


Ruga
M
*
*
Muc
SubM
BV
ME


P
FG
CG
MM
LN

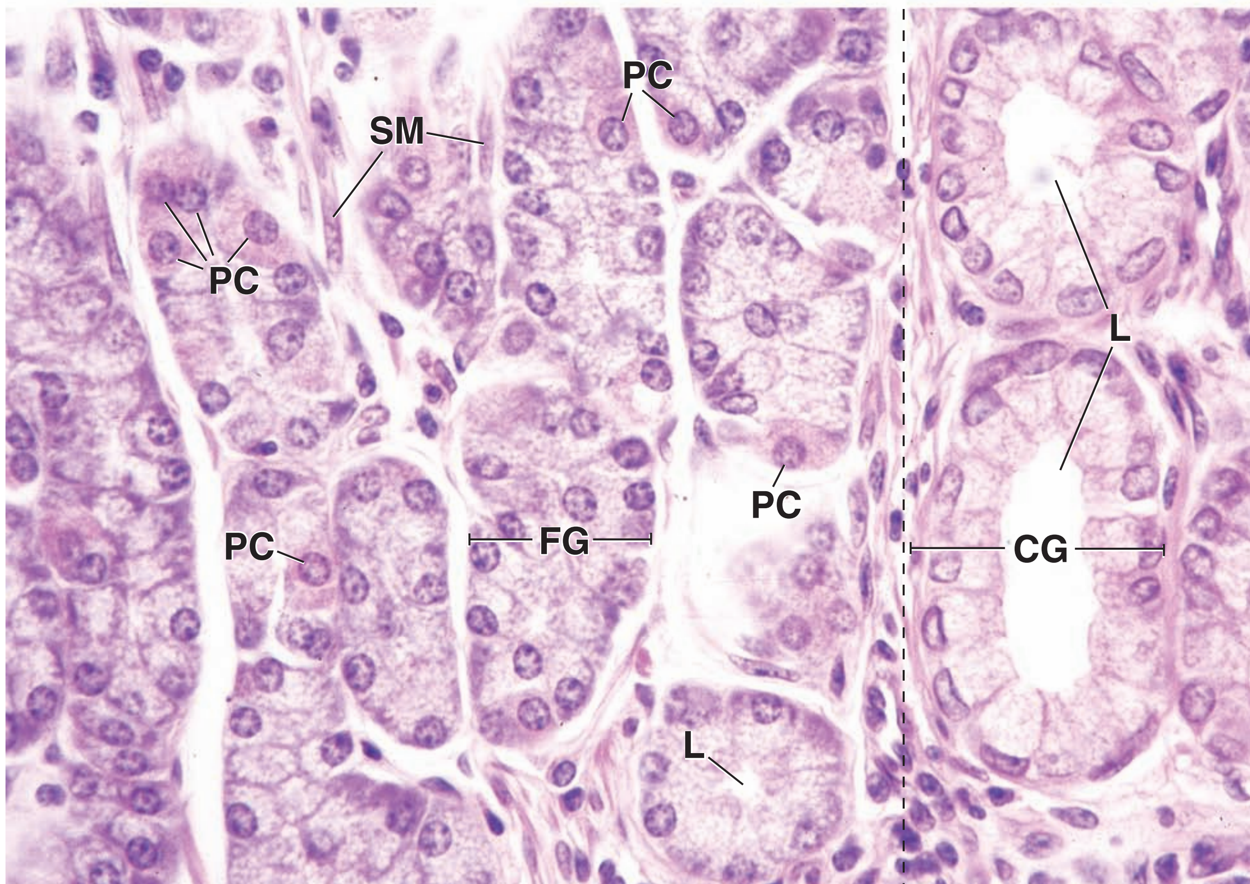

PC
SM
PC
L
PC
PC
FG
CG
L

LÁMINA 57 Estómago II

El revestimiento epitelial del tubo digestivo es un epitelio que se renueva en forma regular; cada porción tiene un tiempo de recambio y una ubicación de células madre que son característicos. En el estomago, los células madre se ubican en los cuellos mucosos de las fositas gástricas. Las células que migran hacia arriba para formar la células mucosas de las fositas gástricas y de la superficie tienen un tiempo de recambio que oscila entre los 3 y 5 días; las células que migran hacia abajo para formar las células parietales, las células principales y las células enteroendocrinas de la glándulas tienen un tiempo de recambio de cerca de 1 año.

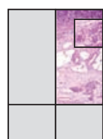


Glándulas fúndicas, estómago, simio, H&E, 320×.

En esta fotomicrografía se muestra una región de la **mucosa fúndica** que incluye el fondo de las fositas gástricas y el cuello y el cuerpo de las glándulas fúndicas. Comprende las regiones señaladas por *flechas* en la fotomicrografía *superior izquierda* de la lámina 56 de este atlas. Las **células mucosas superficiales** *(SMC)* de las fositas gástricas se identifican con facilidad debido a que el cáliz mucoso en el polo apical de cada célula tiene un aspecto vacío, sin color. Justo debajo de las fositas gástricas están los cuellos *(N)* de las glándulas fúndicas, donde se pueden identificar **células mucosas del cuello** *(MNC)* y **células parietales** *(PC)*. Las células mucosas del cuello producen una secreción mucinosa que difiere de la producida por las células mucosas superficiales. Como se observa aquí, las células mucosas del cuello exhiben un citoplasma pálido; no hay regiones citoplasmáticas que se tiñan con intensidad, ni hay ausencia característica de tinción local como ocurre en el polo apical de las células mucosas superficiales. Las células mucosas del cuello también son los células madre que se dividen para dar origen a las células mucosas superficiales y las células glandulares.

Las **células parietales** se distinguen sobre todo por la eosinofilia pronunciada de su citoplasma. Sus núcleos son redondeados, como los de las células principales, pero tienen la tendencia a ubicarse más cerca de la lámina basal del epitelio que de la luz de la glándula debido a la configuración piriforme (forma de pera) de la célula parietal.

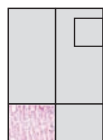
Esta fotomicrografía también permite observar las características importantes de las **células principales** *(CC)*, a saber, el núcleo redondeado de ubicación basal, el ergatoplasma muy basófilo (bien visible, en particular en algunas de las células principales en las que su núcleo no ha quedado incluido en el plano de corte) y el citoplasma apical eosinófilo pálido (normalmente ocupado por los gránulos de secreción).



Submucosa, estómago, simio, H&E, 320×.

Esta figura muestra el fondo de la mucosa gástrica, la **submucosa** *(SubM)*, y parte de la muscular externa *(ME)*. La muscular de la mucosa *(MM)* es la parte más profunda de la mucosa. Está compuesta por células musculares lisas dispuestas en al menos dos capas. Como se observa en la fotomicrografía, las células musculares lisas contiguas a la submucosa se han cortado en sentido longitudinal y exhiben núcleos de contorno alargado. Justo encima de esta capa, las células musculares lisas se han cortado en sentido transversal y sus núcleos aparecen redondeados.

La submucosa está compuesta por un tejido conjuntivo de densidad moderada. En la submucosa se encuentran adipocitos *(A)*, vasos sanguíneos *(BV)* y un grupo de células ganglionares *(GC)*. Estas células particulares pertenecen al **plexo submucoso** *(plexo de Meissner [MP])*. El *recuadro* muestra con más aumento algunas células ganglionares *(GC)*. Estos son los somas voluminosos de las neuronas entéricas. Cada soma neuronal está rodeado por células satélite que se hallan estrechamente adosadas a él. Las *puntas de flecha* señalan los núcleos de las células satélite.



Glándulas gástricas, estómago, impregnación argéntica, 160×.

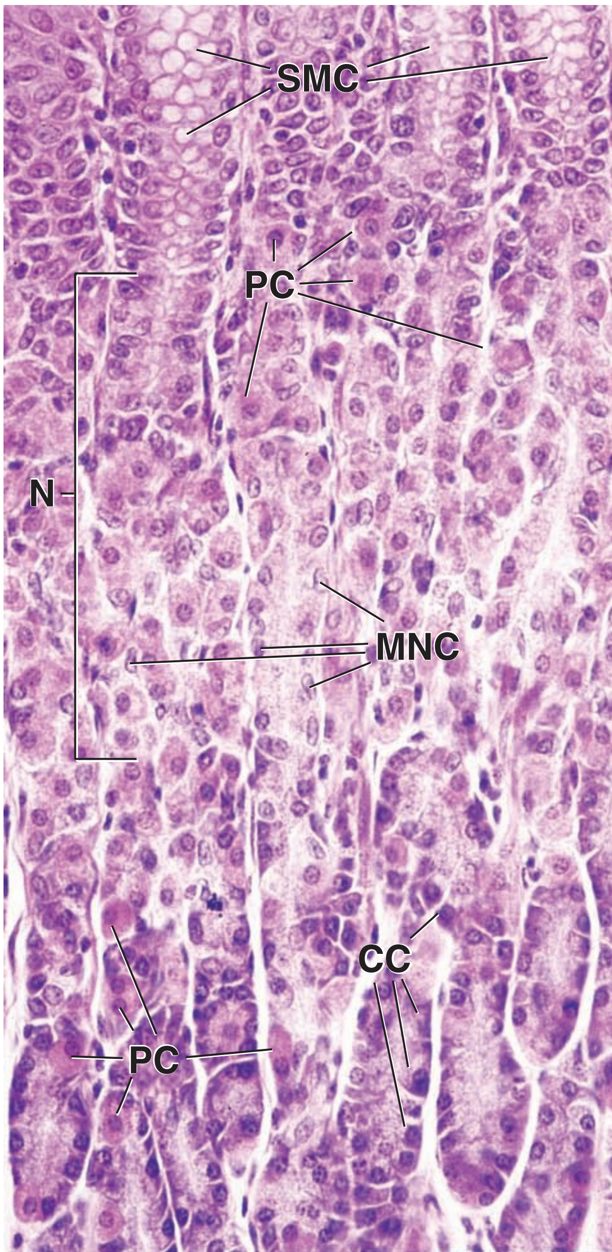
Las **células enteroendócrinas** constituyen una clase de células que puede detectarse con métodos histoquímicos especiales o con impregnación argéntica, pero que no son visibles con facilidad en los cortes teñidos con H&E. Aquí se muestra la distribución de las células según una técnica especial de impregnación argéntica *(flechas)*. Debido al procedimiento usado para teñirlas, estas células reciben el muy adecuado nombre de **células argentafines**. Las células mucosas superficiales *(SMC)* en esta figura señalan el fondo de las fositas gástricas y permiten corroborar que los cuellos de las glándulas fúndicas quedaron incluidos en el corte. Las células argentafines se ven negras en esta muestra. El aumento relativamente bajo permite que el observador pueda calcular la frecuencia de distribución de estas células.



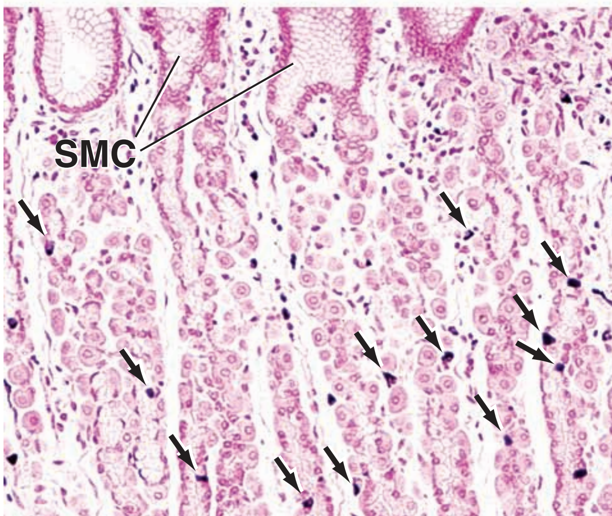
Glándulas gástricas, estómago, impregnación argéntica, 640×.

Con un más aumento se puede observar que las **células argentafines** *(flechas)* están ennegrecidas casi por completo por la impregnación con plata, si bien en algunas células se distingue un núcleo pálido. La plata tiñe el producto de secreción perdido durante la preparación de los cortes de rutina, y en concordancia con esto, en los cortes de parafina teñidos con H&E, la célula argentafín aparece como una célula clara. La técnica especial de impregnación argéntica en esta fotomicrografía y en la fotomicrografía de la *izquierda*, muestra que muchas células argentafines presentan la tendencia a ubicarse cerca de la lámina basal y lejos de la luz de la glándula.

A, adipocitos
BV, vasos sanguíneos
CC, células principales
GC, células ganglionares
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
MNC, células mucosas del cuello
MP, plexo de Meissner
N, cuello de las glándulas fúndicas
PC, células parietales
SMC, células mucosas superficiales
SubM, submucosa
flechas, células argentafines
puntas de flecha, núcleos de las células satélite


SMC
PC
N
MNC
CC
PC


MM
BV
GC
A
BV
A
A
SubM
MP
GC
ME


SMC

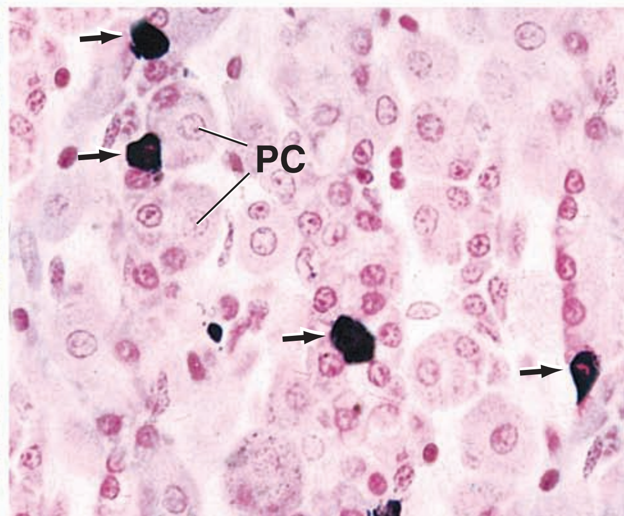

PC

LÁMINA 58 Transición gastroduodenal

La **transición gastroduodenal** marca la entrada en la porción absortiva del tubo digestivo. El engrosamiento de la capa circular de la muscular externa en este sitio forma el esfínter pilórico, que regula el pasaje del quimo desde el estómago hacia el intestino. La secreción mucosa de las glándulas pilóricas contribuye a neutralizar el quimo a medida que ingresa en el intestino.

Transición gastroduodenal, estómago y duodeno, simio, H&E, 40 ×.

Aquí se muestra la **transición gastroduodenal** entre el estómago y el duodeno. La mayor parte de la mucosa que se ve en la fotomicrografía pertenece al estómago y corresponde a la **mucosa pilórica** *(PMuc)*. El esfínter pilórico aparece como una región engrosada de músculo liso debajo de la mucosa pilórica. En el *extremo derecho* se encuentra la **mucosa duodenal** que es la primera parte de la mucosa intestinal *(IMuc)*. La región incluida en el *rectángulo* se muestra con más aumento en la fotomicrografía de abajo. La imagen permite comparar las dos regiones de la mucosa y también muestra las glándulas submucosas (glándulas de Brunner).

La submucosa del duodeno contiene las **glándulas submucosas (de Brunner)**. Éstas se encuentran debajo de la muscular de la mucosa, por lo que esta estructura sirve como un marcador útil para identificar las glándulas. En el estómago, la **muscular de la mucosa** se identifica con facilidad como bandas estrechas de tejido muscular *(MM)*. Puede seguirse hacia la derecha hasta el duodeno pero luego se interrumpe en la región comprendida entre los *asteriscos*.

En esta fotomicrografía también se muestra una región engrosada de la muscular externa gástrica, donde finaliza el estómago. Éste es el esfínter pilórico *(PS)*. Su espesor, debido en gran parte a la amplificación de la capa circular de músculo liso de la muscular externa, puede apreciarse por comparación con la muscular externa del duodeno *(ME)*.

Transición gastroduodenal, estómago y duodeno, simio, 120 ×.

El examen de esta región con más aumento permite comprobar que además de las glándulas intestinales *(IGl)* que están en la mucosa, en la submucosa duodenal también hay glándulas. Éstas son las **glándulas submucosas (de Brunner)** *(BGl)*. Puede observarse que algunos de los elementos glandulares *(flechas)* pasan de la submucosa a la mucosa, por lo que interrumpen la **muscular de la mucosa** *(MM)*. Las glándulas submucosas envían sus secreciones hacia la luz intestinal a través de conductos *(D)*. En cambio, las glándulas pilóricas *(PGl)* son bastante rectas en la mayor parte de su longitud, pero se enrollan en la región más profunda de la mucosa y a veces se ramifican. Están restringidas en la mucosa y desembocan en las fositas gástricas profundas. El límite entre las fositas y las glándulas, sin embargo, es difícil de identificar en los cortes teñidos con H&E.

Con respecto a los aspectos mucosos de la histología gastroduodenal, como ya se mencionó, las glándulas del estómago desembocan en las fositas gástricas. Éstas son depresiones y, por lo tanto, cuando se cortan en un plano oblicuo o en ángulos rectos a su eje mayor, como es este caso, las fositas pueden reconocerse como tales porque están rodeadas de lámina propia. En cambio, la superficie interna del intestino delgado presenta vellosidades *(V)*. Éstas son proyecciones hacia la luz de altura levemente variable. Cuando la vellosidad se secciona en sentido transversal u oblicuo, se ve rodeada por la luz, como se observa en una de las vellosidades exhibidas aquí. Además, las vellosidades presentan lámina propia *(LP)* en su parte central.

Transición gastroduodenal, estómago y duodeno, simio, 640 ×.

La región dentro del *rectángulo* en la figura de abajo, se muestra aquí con más aumento. En esta fotomicrografía se ve cómo el epitelio del estómago difiere del epitelio del intestino. En ambos casos, el epitelio es cilíndrico simple y la lámina propia *(LP)* subyacente es muy celular por la presencia de una gran cantidad de linfocitos. El límite entre el epitelio gástrico y el duodenal está señalado por una *flecha*. Del lado de la *flecha* perteneciente al estómago, el epitelio consiste en **células mucosas superficiales** *(SMC)*. Estas células mucosas tienen una región apical de material mucoso que normalmente aparece vacía en los cortes de parafina teñidos con H&E. En cambio, las **células absortivas** *(AC)* del intestino no poseen moco en su citoplasma. Si bien las células caliciformes se encuentran en el epitelio intestinal y están dispersas entre las células absortivas, no forman una lámina mucosa completa. Las células absortivas intestinales también poseen una chapa estriada, que se muestra en la lámina 60 de este atlas.

AC, células absortivas
BGl, glándulas de Brunner
D, conductos
IGl, glándulas intestinales
IMuc, mucosa intestinal
LP, lámina propia
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
PGl, glándulas pilóricas
PMuc, mucosa pilórica
PS, esfínter pilórico
SMC, células mucosas superficiales
V, vellosidades
flechas: fotomicrografía inferior, elemento de las glándulas de Brunner's que pasan de la submucosa a la mucosa; fotomicrografía superior derecha, límite entre los epitelios gástrico y duodenal
asteriscos, interrupción de la muscular de la mucosa

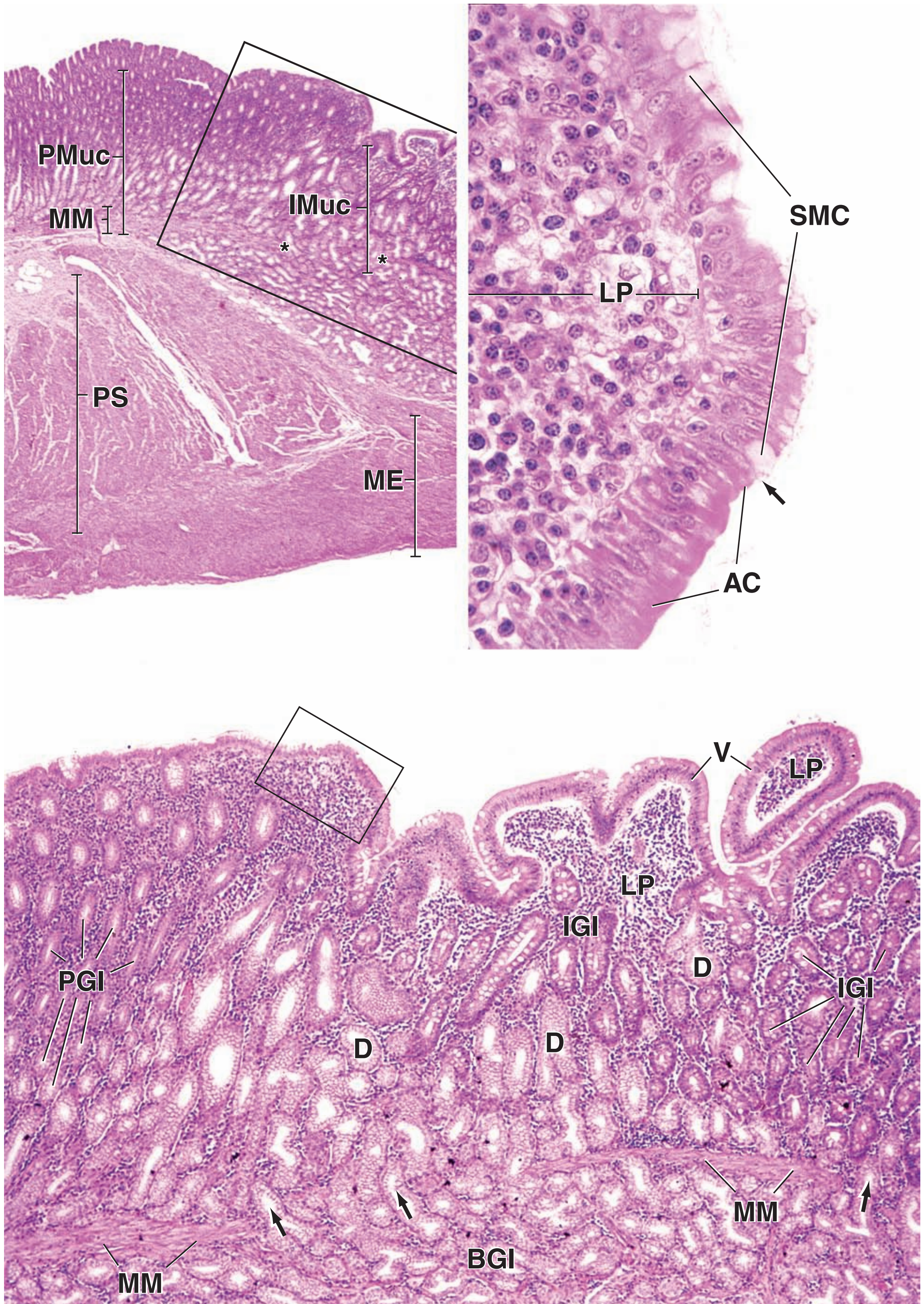

PMuc
MM
IMuc
*
*
PS
ME
SMC
LP
AC
V
LP
LP
IGI
PGI
D
D
D
IGI
MM
MM
BGI

LÁMINA 59 Duodeno

El **intestino delgado** es el sitio principal para la digestión de alimentos y la absorción de los productos de la digestión. Es el componente más grande del tubo digestivo, mide más de 6 m y se divide en tres segmentos: **duodeno** (~ 25 cm), **yeyuno** (~2,5 m) e **íleon** (~3.5 m). El primer segmento, que es el duodeno, recibe un bolo alimenticio semidigerido (quimo) desde el estómago, así como secreciones del estómago, el páncreas, el hígado y la vesícula biliar que contienen enzimas digestivas, precursores de enzimas y otros productos que contribuyen a la digestión y la absorción.

El intestino delgado se caracteriza por los **pliegues circulares (válvulas conniventes)**, que son repliegues transversales permanentes con un centro de submucosa, y **vellosidades**, que son proyecciones digitiformes y foliáceas de la mucosa que se extienden dentro de la luz intestinal. Las microvellosidades, que son múltiples evaginaciones digitiformes de la superficie apical de cada célula epitelial intestinal (enterocito), incrementan la superficie de absorción de metabolitos.

Las glándulas mucosas se extienden hacia la lámina propia. Estas glándulas contienen los células madre y las células en desarrollo que finalmente migrarán a la superficie de las vellosidades. En el duodeno, las **glándulas submucosas (de Brunner)** secretan un moco alcalino que contribuye a neutralizar el quimo ácido. Los enterocitos no sólo absorben metabolitos digeridos en la luz intestinal sino que también sintetizan enzimas que se insertan en la membrana de las microvellosidades para la digestión terminal de los disacáridos y los dipéptidos.

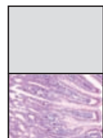


Duodeno, simio, H&E, 120×.

Esta fotomicrografía muestra un segmento de la pared duodenal. Al igual que en el estómago, las capas de la pared, en orden desde la luz, son la **mucosa** *(Muc)*, la **submucosa** *(SubM)*, la **muscular externa** *(ME)* y la **serosa** *(S)*. En la muscular externa, se pueden distinguir tanto la capa longitudinal *(L)* como la capa circular *(C)*. Si bien los pliegues circulares se encuentran en la pared del intestino delgado, incluido el duodeno, ninguno aparece en esta fotomicrografía.

Una característica distintiva de la mucosa intestinal es la presencia de proyecciones digitiformes y foliáceas hacia la luz intestinal que reciben el nombre de **vellosidades**. La mayoría de las vellosidades *(V)* que se ven aquí exhiben siluetas que coinciden con su descripción como digitiformes. Sin embargo, una vellosidad exhibe la forma de hoja y, por lo tanto, es foliácea *(asterisco)*. La *línea de puntos* señala el límite entre las vellosidades y las **glándulas intestinales** (también llamadas criptas de Lieberkühn). Estas últimas se extienden hasta la muscular de la mucosa *(MM)*.

Debajo de la mucosa se encuentra la submucosa, que contiene **glándulas de Brunner** *(BGl)*. Éstas son glándulas tubulares ramificadas o tubuloalveolares ramificadas cuyos componentes secretores, que se muestran con más aumento en la fotomicrografía de abajo, consisten en epitelio cilíndrico. En esta fotomicrografía, y con más aumento en la de abajo, donde se señala con una *flecha* se muestra un conducto *(D)* a través del cual las glándulas desembocan en la luz del duodeno.



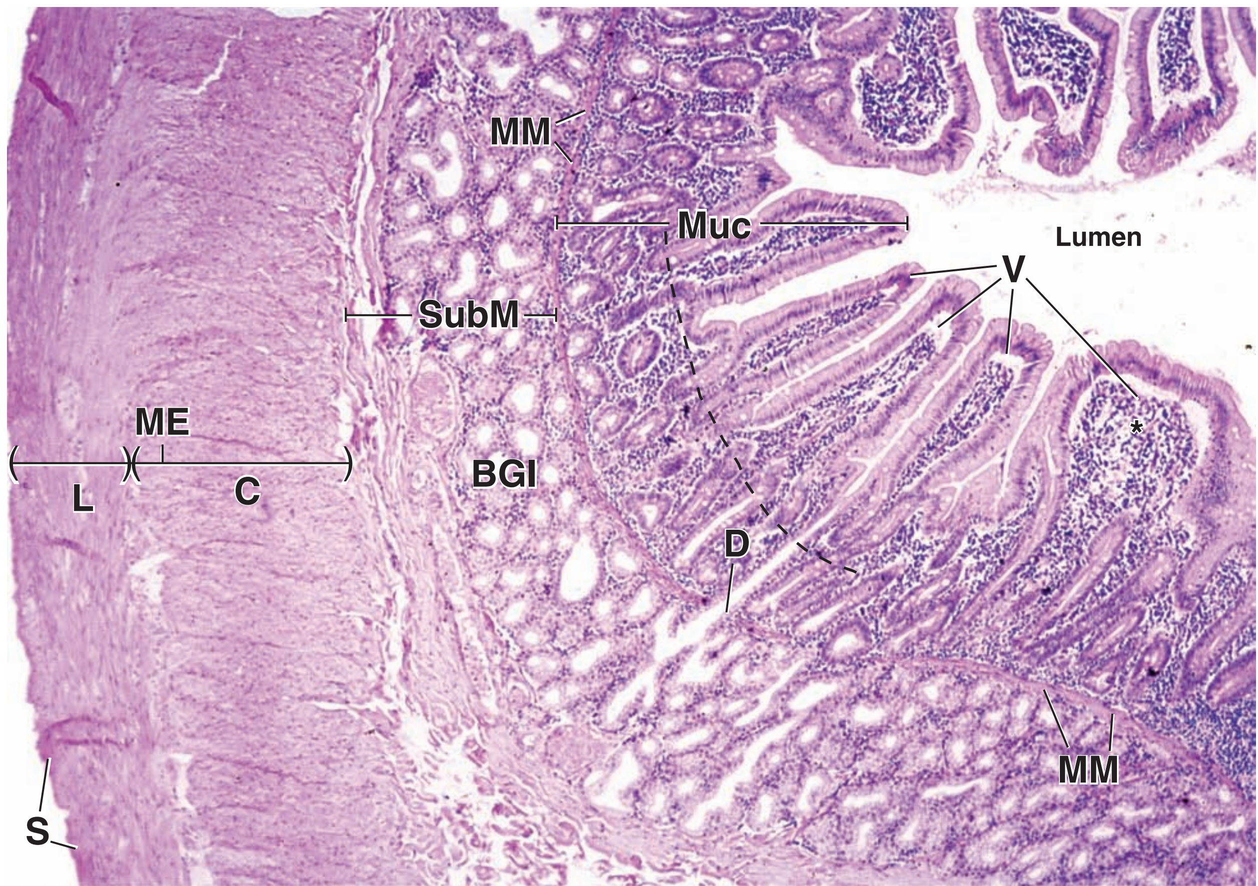
Mucosa, duodeno, simio, H&E, 240×.

Las características histológicas de la mucosa duodenal se muestran aquí con más aumento. Se pueden reconocer dos tipos de células en la capa epitelial que forma la superficie de la vellosidad: los **enterocitos (células absortivas)** y las **células caliciformes** *(GC)*. La mayoría de las células son absortivas. Poseen una chapa estriada que se ve con un más aumento en la lámina 60; sus núcleos alargados se localizan en la mitad basal de la célula. Las células caliciformes se identifican con facilidad por la presencia del cáliz mucoso apical, el cual aparece vacío. La mayor parte de los núcleos redondeados hipercromáticos, que también se ven en la capa epitelial que cubre las vellosidades, pertenecen a los linfocitos.

La **lámina propia** *(LP)* forma el centro de la vellosidad. Contiene gran cantidad de células redondeadas cuya identidad individual no puede detectarse con este aumento. Debe notarse, sin embargo, que estas células en su mayoría son linfocitos (y otras células del sistema inmunitario), lo que explica la designación de la lámina propia como tejido linfático difuso. De modo similar, la lámina propia alrededor de las glándulas intestinales *(IGl)* está compuesta por grandes cantidades de linfocitos y células relacionadas. La lámina propia también contiene componentes de tejido conjuntivo laxo y células musculares lisas aisladas.

Las **glándulas intestinales** *(IGl)* son bastante rectas y tienden a dilatarse en su base. Las bases de las criptas intestinales contienen células madre a partir de los cuales se originan todas las otras células del epitelio intestinal. También contienen células de Paneth. Estas células poseen gránulos eosinófilos en sus citoplasmas apicales. Los gránulos contienen lisozima, una enzima bacteriolítica que, según se cree, desempeña un papel en la regulación de la flora microbiana intestinal. El tipo celular principal en la cripta intestinal es una célula cilíndrica relativamente indiferenciada. Estas células son más cortas que los enterocitos de las vellosidades superficiales; suelen sufrir dos mitosis antes de diferenciarse en células absortivas o células caliciformes. En las criptas intestinales también se encuentran algunas células caliciformes maduras y células enteroendocrinas.

BGl, glándulas de Brunner
C, capa circular (interna) de la muscular externa
D, conducto de glándula de Brunner
GC, células caliciformes
IGl, glándulas intestinales (criptas)
L, capa longitudinal (externa) de la muscular externa
LP, lámina propia
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
S, serosa
SubM, submucosa
V, vellosidades
flecha, conducto de la glándula de Brunner
asterisco, vellosidad foliácea
línea punteada (fotomicrografía superior), límite entre la base de las vellosidades y las glándulas intestinales


MM
Muc
Lumen
V
SubM
ME
L
C
BGI
*
D
MM
S

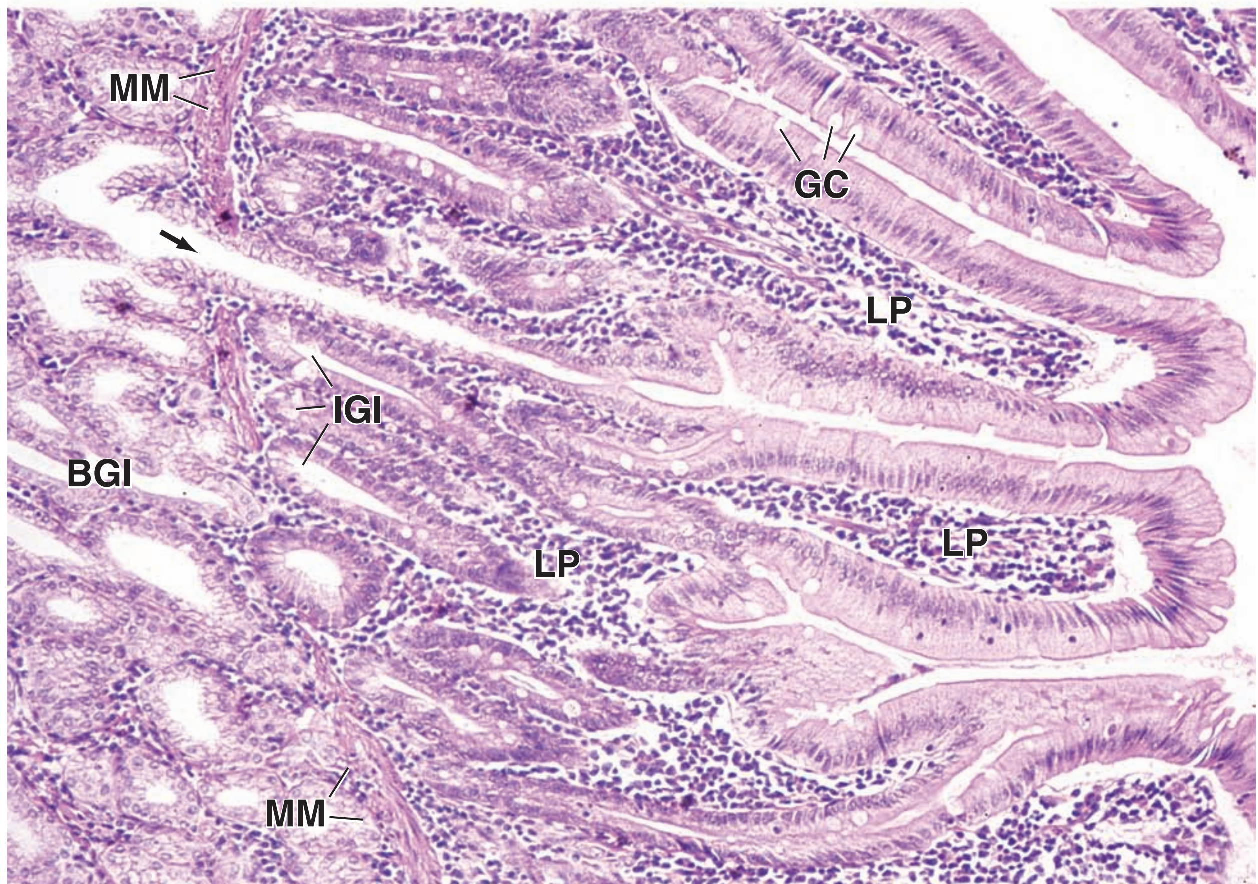
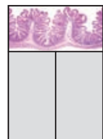

MM
GC
LP
IGI
BGI
LP
LP
MM

LÁMINA 60 Yeyuno

El **yeyuno** es el sitio principal de absorción de sustancias nutritivas en el intestino delgado. Las vellosidades son más digitiformes que foliáceas y están cubiertas sobre todo por células epiteliales cilíndricas absortivas (enterocitos), aunque también hay **células caliciformes** y **células enteroendocrinas**. Los células madre de los que derivan todas estas células y las **células de Paneth**, que secretan la enzima antibacteriana lisozima, se encuentran en la base de la glándula intestinal. Las células en replicación tapizan la mitad basal de la glándula.



Yeyuno, simio, H&E 22×.

Este es un corte longitudinal del yeyuno que muestra los **pliegues circulares** *(PC)* permanentes del intestino delgado o **válvulas conniventes**. Estos pliegues o crestas se disponen principalmente con su eje mayor en ángulos mós o menos rectos respecto al eje longitudinal del intestino y, por lo tanto, los pliegues circulares se muestran aquí seccionados en sentido transversal. Los pliegues circulares están compuestos por **mucosa** *(Muc)* y por **submucosa** *(SubM)*. La amplia banda de tejido externa a la submucosa es la **muscular externa** *(ME)* y no queda incluida en el pliegue (la serosa no puede distinguirse con este aumento.) La mayoría de las **vellosidades** *(V)* en esta muestra se ha cortado en sentido longitudinal, por lo que se ve en toda su longitud y además se comprueba que algunas son un poco más cortas que otras. Se considera que dicho acortamiento se debe a la contracción de las células musculares lisas en las vellosidades. También se observan aquí los vasos quilíferos *(L)* centrales, que en la mayoría de las vellosidades están dilatados. Los vasos quilíferos son capilares linfáticos que comienzan en las vellosidades y transportan ciertos lípidos y proteínas absorbidos de la dieta desde las vellosidades hacia los vasos linfáticos más grandes que hay en la submucosa.



Pliegue circular, yeyuno, simio, H&E, 60×.

Aquí se muestra con más aumento parte del pliegue circular señalado por los *paréntesis* en la fotomicrografía de arriba. Se deben notar la muscular de la mucosa *(MM)*, las **glándulas intestinales** *(GI)* y las **vellosidades** *(V)*. El límite entre las glándulas y las vellosidades está señalado por la *línea de puntos*. Algunas de las glándulas se han seccionado en sentido longitudinal y otras en sentido transversal, pero la mayoría de las vellosidades está seccionada longitudinalmente. Para adquirir el concepto de la estructura de la mucosa del intestino delgado, es importante reconocer que las glándulas son depresiones epiteliales que se proyectan hacia la pared del intestino, mientras que las vellosidades son proyecciones que se extienden hacia la luz. Las glándulas están rodeadas por células de la lámina propia; las vellosidades están rodeadas por la luz intestinal. La lámina propia con su vaso quilífero ocupa una posición central en la vellosidad, en tanto que la luz ocupa la posición central de la glándula. También se debe notar que la luz de la glándula tiene la tendencia a estar dilatada en su base. Estudios de preparados de mucosa realizados por aislamiento enzimático, muestran que las bases de las glándulas suelen dividirse en dos o tres extensiones digitiformes que se apoyan en la muscular de la mucosa.



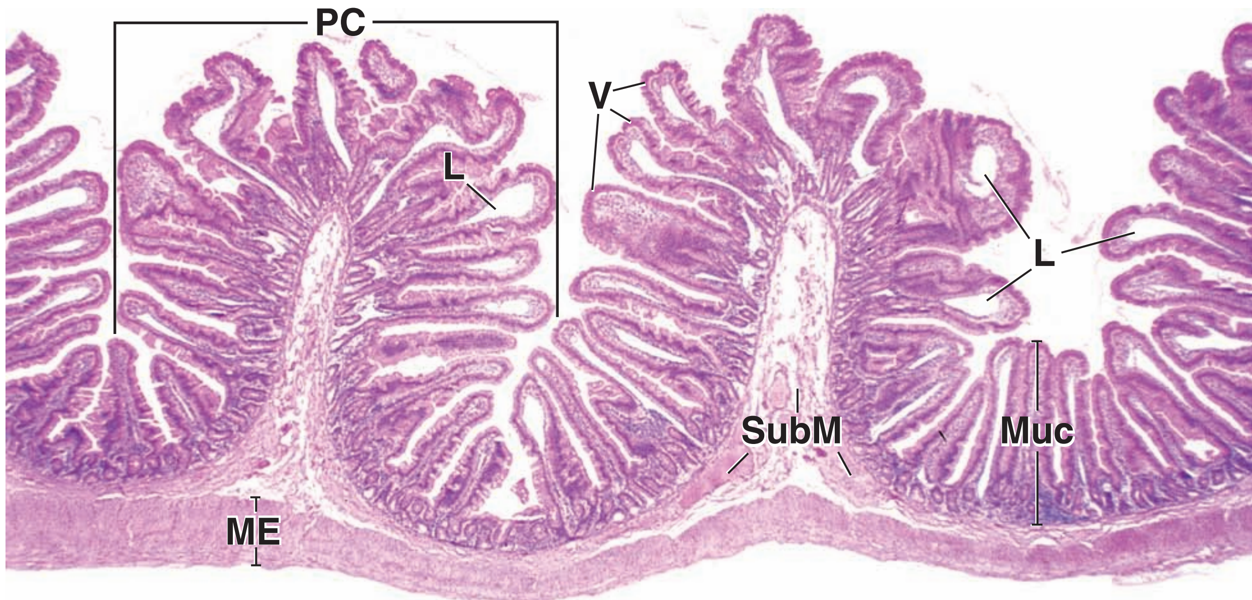
Vellosidades intestinales, yeyuno, simio, H&E, 500×.

En esta fotomicrografía con más aumento se ven partes de dos vellosidades contiguas. El epitelio está compuesto principalmente por **enterocitos**. Los enterocitos son células absortivas cilíndricas que normalmente exhiben una **chapa estriada** *(SB)* (o borde estriado), que es la imagen microscópica óptica del conjunto de las microvellosidades en la superficie celular apical. La banda oscura en la base de la chapa estriada corresponde al velo terminal de la célula, que es una capa de filamentos de actina que se extiende a través de la región celular apical y que actúa como sitio de fijación para los filamentos de actina de los centros de las microvellosidades. Los núcleos de los enterocitos tienen esencialmente la misma forma, orientación y características tintoriales. Aún si los límites citoplasmáticos no fueran visibles, los núcleos serian un indicador de la forma cilíndrica y la orientación de las células. Los enterocitos se apoyan en una lámina basal que no se ve en los cortes de parafina teñidos con H&E. La línea eosinófila *(flecha)* en la base de la capa celular, donde se esperaría encontrar una membrana basal, en realidad corresponde a las evaginaciones citoplasmáticas laterales aplanadas de los enterocitos. Estas evaginaciones delimitan parcialmente los espacios intracelulares basolaterales *(asteriscos)* que están dilatados, como puede observarse aquí, durante el transporte activo de las sustancias absorbidas.

Las células epiteliales con el citoplasma apical expandido en la forma de cáliz son las **células caliciformes** *(GC)*. En esta muestra, el núcleo de casi todas las células caliciformes se encuentra justo en la base del cáliz y la banda citoplasmática delgada (no siempre evidente) se extiende hasta la altura de la membrana basal. Los núcleos redondeados dispersos dentro del epitelio pertenecen a los linfocitos *(Ly)*.

La **lámina propia** *(LP)* y el vaso quilífero central *(L)* se localizan debajo del epitelio intestinal. Las células que forman el vaso quilífero son parte del epitelio plano simple (endotelio). Dos núcleos de estas células *(EC)* parecen expuestos en la luz del vaso quilífero; otro núcleo alargado y un poco alejado de la luz pertenece a una célula muscular lisa *(M)* que acompaña a los vasos quilíferos.

EC, célula endotelial
GC, célula caliciforme
GI, glándulas intestinales (criptas)
L, vaso quilífero central
LP, lámina propia
Ly, linfocitos
M, célula muscular lisa
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
PC, pliegues circulares (válvulas conniventes)
S, serosa
SB, chapa estriada (borde estriado)
SubM, submucosa
V, vellosidades
flecha, evaginaciones basales del enterocito
asteriscos, espacios intercelulares basolaterales
línea de puntos, límite entre las vellosidades y las glándulas intestinales

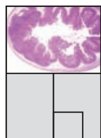

PC
V
L
L
SubM
Muc
ME

L
MM
L
GI
V
L
S
ME
GC
LP
L
Ly
M
SB
Ly
EC
GC

LÁMINA 61 Íleon

El **íleon** es el sitio principal de reabsorción de agua y electrolitos del intestino delgado. En esencia presenta las mismas características histológicas que el yeyuno. Sin embargo, algunas son más destacadas, a saber: las **vellosidades** en el íleon suelen ser foliáceas y el tejido linfático en la lámina propia está organizado en nódulos pequeños y grandes que se encuentran más concentrados en el borde antimesentérico del íleon. Los nódulos se fusionan para formar grandes acumulaciones de tejido linfático denominadas **placas de Peyer**.

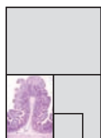
El epitelio superficial del intestino delgado se renueva cada 5 o 6 días. Los células madre están restringidos en la base de las glándulas de la mucosa y la zona de replicación celular está limitada a la mitad basal de la glándula. Las células migran hacia las vellosidades y se exfolian desde su extremo. Todas las células epiteliales, absortivas y caliciformes, así como las células enteroendocrinas y de Paneth, derivan de la misma población de células madre; pero las células enteroendocrinas migran con lentitud y las células de Paneth no migran.



Íleon, simio, H&E, 20×.

En el corte transversal del íleon que se muestra aquí, se señalan la **submucosa** *(SM)* y la **muscular externa** *(ME)* con fines de orientación. Por dentro de la submucosa se encuentra la mucosa; por fuera de la muscular externa se encuentra la serosa. La mucosa presenta varias vellosidades *(V)* seccionadas en sentido longitudinal que están señaladas y otras que no se han marcado pero que se pueden identificar con facilidad por su aspecto de islotes de tejido rodeados por completo por la luz. Desde luego que no son islotes y su apariencia se debe al plano de corte que pasa a través de algunas vellosidades en sentido oblicuo o transversal, lo cual las separa de sus bases. Debajo de las vellosidades se encuentran las glándulas intestinales, muchas de las cuales están seccionadas en sentido oblicuo o transversal y pueden identificarse con facilidad, como en las láminas previas, porque están rodeadas por completo por lámina propia.

Se observan entre 8 y 10 proyecciones de tejido hacia la luz intestinal que son bastante más grandes que las vellosidades. Éstos son los pliegues circulares (o válvulas conniventes). Como ya se mencionó, el pliegue suele presentar una orientación circular, pero puede desplazarse en sentido longitudinal por distancias cortas y puede ramificarse. Además, aún cuando todos los pliegues tuvieran una disposición circular, si el corte fuese un tanto oblicuo, quedarían seccionados en ángulo, como parece que sucede con varios pliegues en esta fotografía. Uno de las características distintivas del intestino delgado es la presencia de **nódulos linfáticos individuales y aglomerados** en la pared intestinal. Los nódulos de tejido linfático aislados son comunes en el extremo proximal del conducto intestinal. Sin embargo, a medida que se progresa distalmente a lo largo de los intestinos, los nódulos linfáticos aparecen en cantidades cada vez mayores. En el íleon, suelen verse grandes aglomerados de nódulos linfáticos; se los denomina **placas de Peyer**. En esta fotomicrografía, se muestran varios nódulos linfáticos *(LN)* que formando una placa de Peyer. Los nódulos se encuentran parcialmente dentro de la mucosa del íleon y se extienden hacia la submucosa. Si bien no es obvio en esta imagen, la ubicación característica de los nódulos es en el borde antimesentérico del intestino.



Pliegue circular (válvula connivente), íleon, simio, H&E, 40×.

En ocasiones, en un corte transversal del intestino, los pliegues exhiben una silueta transversal definida como se muestra aquí. Se debe observar de nuevo que la **submucosa** *(SM)* constituye el centro del pliegue. Si bien muchas de las **vellosidades** en esta fotomicrografía presentan los contornos *(V)* esperados para una proyección digitiforme, otras claramente no lo hacen. En particular, una vellosidad (señalada con tres *asteriscos*) exhibe la silueta amplia de una proyección de tipo foliáceo en corte longitudinal. Si esta misma vellosidad fuese cortada en un ángulo recto al plano que se muestra aquí, entonces su aspecto sería digitiforme.



Nódulo linfático aglomerado (placa de Peyer), íleon, simio, H&E, 100×; recuadro 200×.

Aquí se muestra con más aumento, parte de un **nódulo linfático aglomerado (placa de Peyer)** y parte del epitelio suprayacente. Los linfocitos y las células relacionadas son tan abundantes que ocultan casi por completo las células de la muscular de la mucosa. No obstante, su ubicación puede estimarse cercana al rótulo presuntivo *(MM??)*, porque la muscular de la mucosa normalmente es contigua a la base de las glándulas intestinales *(Gl)*. Además, al examinar esta región con más aumento (*recuadro*), pueden verse grupos de células musculares lisas *(MM)* separados por muchos linfocitos próximos a las glándulas intestinales *(Gl)*. Claramente, los linfocitos del nódulo se ubican en ambos lados de la muscular de la mucosa y, por lo tanto, dentro de la mucosa y de la submucosa.

En algunos sitios, el nódulo linfático está cubierto por el epitelio intestinal. Si bien la índole del epitelio no puede apreciarse en su totalidad con el microscopio óptico, las microfotografías electrónicas (tanto de barrido como de transmisión) han permitido comprobar que entre las células epiteliales comunes hay células especiales, llamadas células M, que toman muestras del contenido intestinal (en busca de antígeno) y transfieren este antígeno a las células dendríticas y a los linfocitos en el estrato epitelial.

Gl, glándulas intestinales
LN, nódulos linfáticos
ME, muscular externa
MM, muscular de la mucosa
MM??, ubicación presunta de la muscular de la mucosa
SM, submucosa
V, vellosidades
asteriscos, vellosidad foliácea

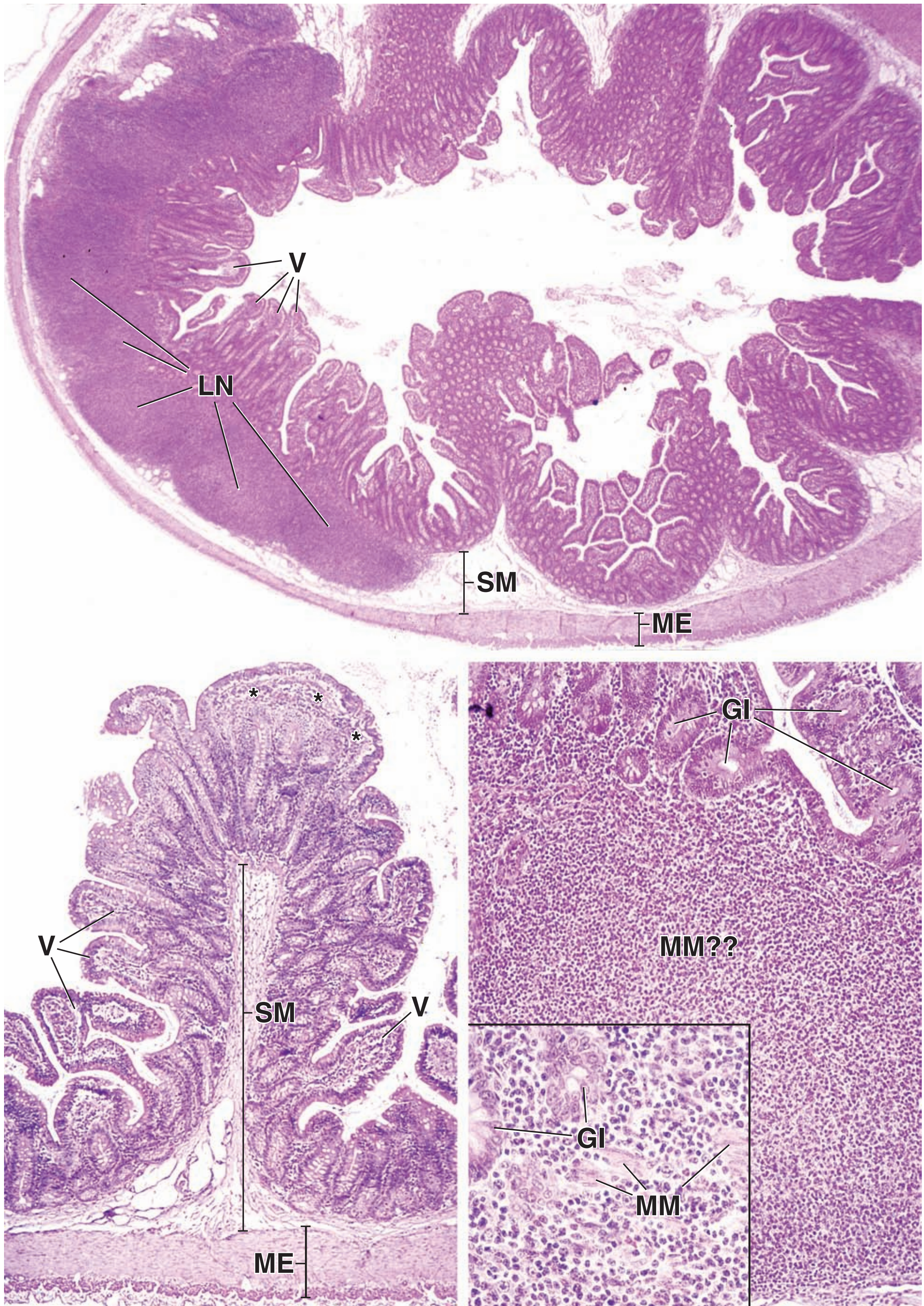
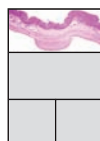

V
LN
SM
ME
*
*
*
V
SM
V
ME
GI
MM??
GI
MM

LÁMINA 62 Colon

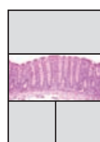
Las funciones principales del **colon** son la reabsorción de electrolitos y agua y la eliminación de alimento no digerido y otros desechos. La mucosa tiene una superficie lisa sin pliegues circulares ni vellosidades presentes. Las **glándulas simples** (criptas de Lieberkühn) abundantes se extienden a través de todo el espesor de la mucosa. Las glándulas, así como la superficie, están revestidas por un epitelio cilíndrico simple que contiene células caliciformes, absortivas y enteroendocrinas pero que normalmente no posee células de Paneth. También aquí, los células madre están restringidos en el fondo de las glándulas (criptas) y la zona normal de replicación se extiende hasta cerca de una tercera parte de la altura de la cripta.



Colon, simio, H&E, 30×.

Aquí se muestra con poco aumento un corte transversal del intestino grueso. Se ven las cuatro capas que forman la pared del colon: la **mucosa** *(Muc)*, la **submucosa** *(SubM)*, la **muscular externa** *(ME)* y la **serosa** *(S)*. Si bien estas capas son las mismas que se encuentran en el intestino delgado, deben notarse varias diferencias. El intestino grueso no tiene vellosidades ni pliegues circulares. Por otro lado, la muscular externa se organiza de una manera distintiva, la que es evidente en esta fotomicrografía. La capa longitudinal *(ME[l])* es sustancialmente más fina que la capa circular *(ME[c])* excepto en tres sitios en los que el músculo liso longitudinal se dispone en la forma de una banda gruesa. En esta fotomicrografía aparece una de estas bandas gruesas, denominadas **tenias del colon** *(TC)*. Dado que el colon se ha seccionado en sentido transversal, la tenia del colon también se en corte transversal. Las tres tenias del colon se extienden a lo largo de todo el intestino grueso hasta el recto, aunque no dentro de él.

La submucosa consiste en tejido conjuntivo bastante denso irregular. Contiene los vasos sanguíneos *(BV)* de gran calibre y regiones de tejido adiposo (v. *A* en la fotomicrografía de abajo).



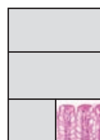
Mucosa, colon, simio, H&E, 140×.

La mucosa, vista con más aumento, contiene **glándulas tubulares (criptas de Lieberkühn)** rectas, no ramificadas, que se extienden hacia la muscular de la mucosa *(MM)*. Las *flechas* señalan las desembocaduras de algunas glándulas en la superficie intestinal. En general, la luz de las glándulas es estrecha excepto en su porción más basal, donde suele estar levemente dilatada *(asteriscos, fotomicrografía de abajo, a la izquierda)*. Entre las glándulas *(Gl)* se encuentra una **lámina propia** *(LP)* que contiene una cantidad considerable de linfocitos y otras células del sistema inmunitario. Los dos *rectángulos* incluyen regiones de la mucosa que se examinan con más aumento en las microfotografías de abajo.



Lámina propia, colon, simio, H&E, 525×.

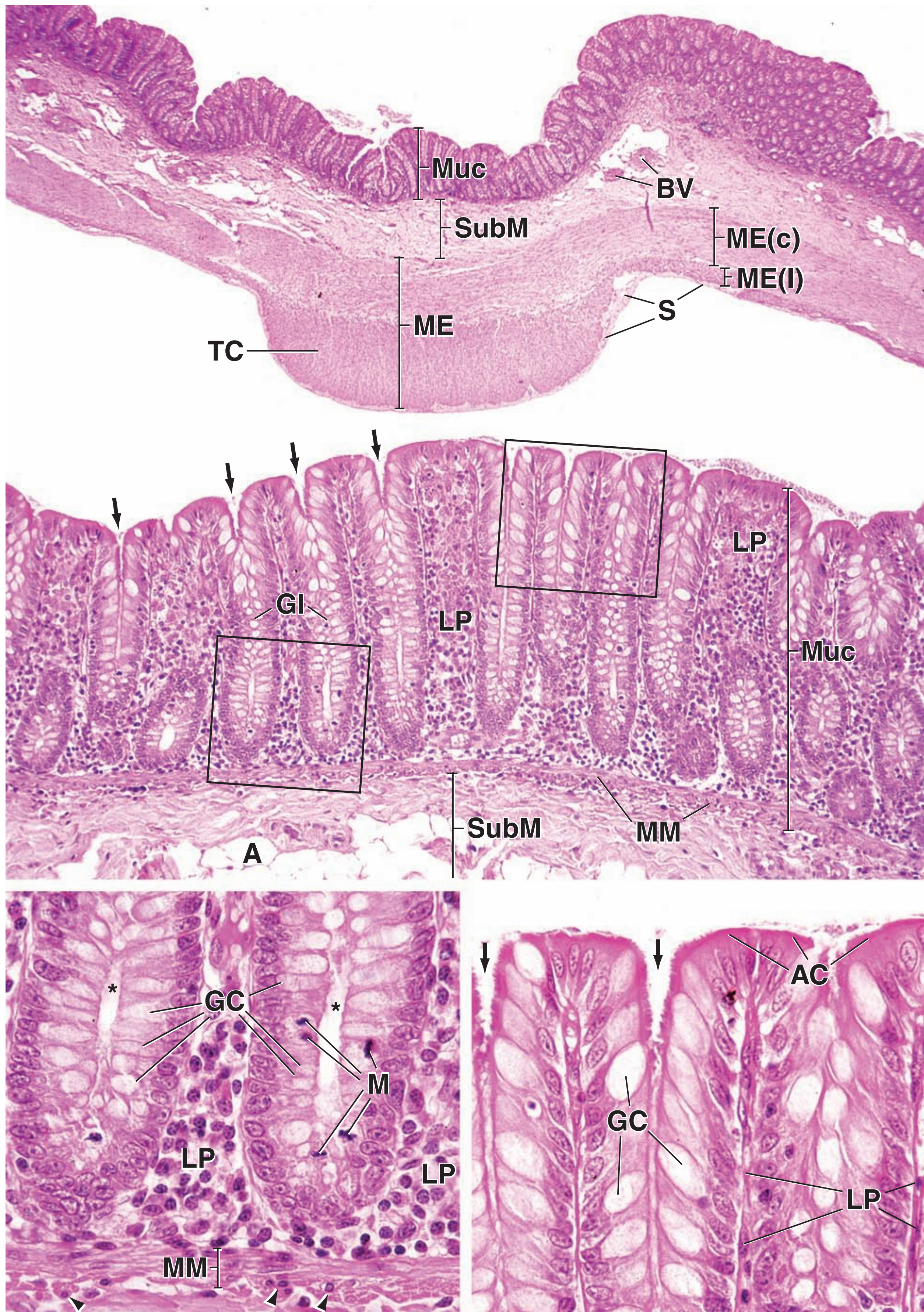
En esta fotomicrografía se ve la **muscular de la mucosa** *(MM)* y las células de la **lámina propia** *(LP)*, muchas de las cuales pueden reconocerse como linfocitos y plasmocitos. Las células musculares lisas de la muscular de la mucosa se organizan en dos capas. Debe notarse que las células musculares lisas señaladas por las *puntas de flecha* muestran núcleos esferoidales; sin embargo, otras células musculares lisas aparecen como regiones eosinófilas más o menos redondeadas. Estas células musculares lisas se han seccionado en sentido transversal. Justo encima de estas células musculares lisas cortadas transversalmente, aparecen otras en corte longitudinal que exhiben núcleos alargados y bandas largas de citoplasma eosinófilo.



Glándulas intestinales, colon, simio, H&E, 525×.

Las células que tapizan la superficie luminal del colon y de las glándulas son principalmente **células absortivas** *(AC)* y **células caliciformes** *(GC)*. Las células absortivas tienen una fina chapa estriada que es visible donde las *flechas* señalan los orificios de las glándulas. Dispersas entre las células absortivas se encuentran las células caliciformes *(GC)*. Hacia el interior de las glándulas las células absortivas se tornan escasas, mientras que las células caliciformes aumentan en cantidad. Otras células presentes en la glándula son las células enteroendocrinas, que no son fáciles de identificar en los cortes de parafina teñidos con H&E de rutina y, en la porción basal de la glándula, las células indiferenciadas de la zona de replicación, que derivan de los células madre ubicados en la base de la cripta. Las células indiferenciadas se identifican con facilidad si están en proceso de división por las figuras mitóticas *(M)* que generan (v. la fotomicrografía de la *izquierda*).

A, tejido adiposo
AC, células absortivas
BV, vasos sanguíneos
GC, células caliciformes
Gl, glándulas intestinales
LP, lámina propia
M, figuras mitóticas
ME, muscular externa
ME(c), capa circular de la muscular externa
ME(l), capa longitudinal de la muscular externa
MM, muscular de la mucosa
Muc, mucosa
S, serosa
SubM, submucosa
TC, tenia del colon
puntas de flecha, células musculares lisas con núcleos redondeados
flechas, orificio de las glándulas intestinales
asteriscos, luz de la glándula intestinal

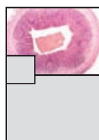


Muc
BV
SubM
ME(c)
ME(l)
S
ME
TC
LP
GI
LP
Muc
SubM
MM
A
GC
*
*
M
LP
LP
MM
AC
GC
LP

LÁMINA 63 Apéndice

El **apéndice (apéndice vermiforme)** normalmente se describe como una estructura con forma de dedo o gusano *[L. vermis, gusano]*. Pende del ciego (el primer segmento del intestino grueso; los otros en orden consecutivo son colon ascendente, colon transverso, colon descendente, colon sigmoide, recto y conducto anal) y es un órgano tubular cerrado en un extremo cuya longitud varía entre 2,5 cm y 13 cm (la longitud media es ~ 8 cm). Dado que es un saco de fondo ciego, el contenido intestinal puede quedar atrapado o secuestrado en el apéndice, lo que puede conducir a inflamación e infección. En los infantes y niños, tiene una longitud relativa y absoluta mayor que en los adultos y contiene **nódulos linfáticos** abundantes, lo que estaría indicando que cumple una función inmunitaria. Datos reciente señalan que (junto con el ciego y el íleon terminal) sería el órgano "bursaequivalente" de los mamíferos; es decir, la parte del sistema inmunitario inmaduro donde los linfocitos B potenciales alcanzan la inmunocompetencia (un equivalente de la *bolsa de Fabricio* en las aves).

La pared del apéndice es muy parecida a la del intestino delgado porque tiene una capa longitudinal completa de muscular externa, pero carece de pliegues circulares y vellosidades. Así, la mucosa es similar a la del colon porque tiene glándulas simples. Sin embargo, aún esta semejanza suele quedar oculta por la gran cantidad y tamaño de los nódulos linfáticos que a menudo se fusionan y extienden hacia la submucosa. Con el paso de los años, la cantidad de tejido linfático en el apéndice disminuye con la consecuente reducción de su tamaño. En muchos adultos, la estructura normal se pierde y el apéndice es reemplazado con tejido fibroso cicatrizal.



Apéndice, ser humano, H&E, 25×.

Corte transversal del apéndice de un preadolescente, en el que se ven las diversas estructuras que componen su pared. Se señalan la luz *(L)*, la mucosa *(Muc)*, la submucosa *(Subm)*, la muscular externa *(ME)* y la serosa *(S)*.

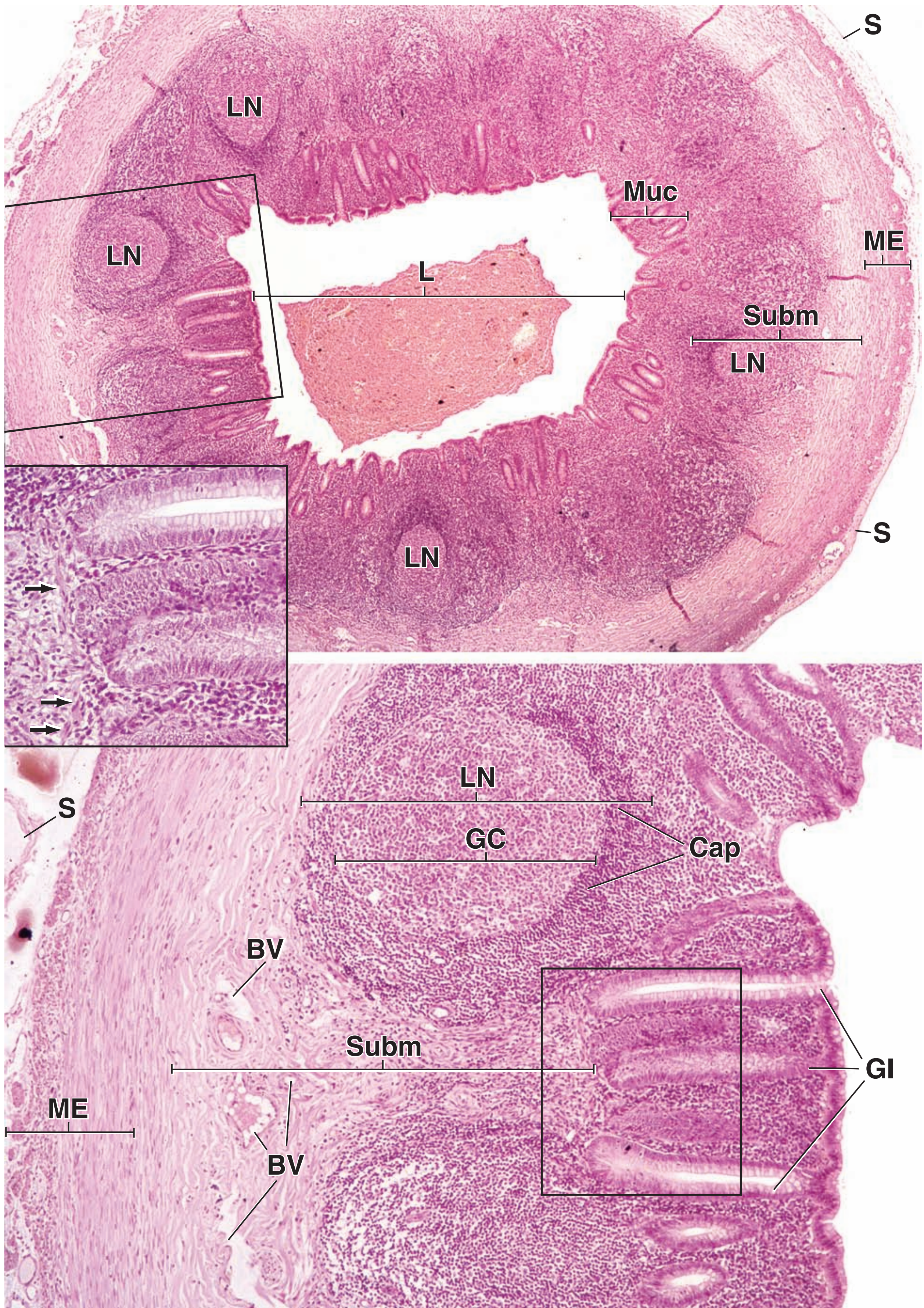


Apéndice, ser humano, H&E, 80×; recuadro 200×.

Esta micrografía muestra con más aumento la *región incluida en el cuadrado* de la fotomicrografía de arriba. Aquí se ven las **glándulas** *(Gl)* tubulares rectas que se extienden hasta la muscular de la mucosa. Debajo se encuentra la **submucosa** *(Subm)* que contiene **nódulos linfáticos** *(LN)* y una cantidad considerable de tejido linfático difuso. Deben notarse los centros germinativos *(GC)* bien definidos de los nódulos linfáticos y su zona del manto *(Cap)* más prominente hacia el lado de la luz. La porción más superficial de la submucosa se mezcla y se confunde con la lámina propia de la mucosa debido a los linfocitos abundantes en estos dos sitios. La parte más profunda de la submucosa tiene una infiltración linfocítica relativamente escasa y contiene los vasos sanguíneos *(BV)* y los nervios de gran calibre. La muscular externa *(ME)* está compuesta por una capa circular interna bastante gruesa y una capa longitudinal externa mucho más delgada. La serosa aparece sólo en forma parcial en esta fotomicrografía.

En el *recuadro* se muestra con más aumento la *región incluida en el rectángulo* de la *fotomicrografía de abajo*. Nótese que el epitelio de las glándulas en el apéndice es similar al del intestino grueso. La mayoría de las células epiteliales contiene mucinógeno, de allí el aspecto claro del citoplasma apical. La lámina propia, como ya se mencionó, está muy infiltrada de linfocitos, y la muscular de la mucosa en la base de las glándulas es difícil de reconocer *(flechas)*.

BV, vaso sanguíneo
Cap, manto del nódulo linfático
GC, centro germinativo
Gl, glándula
L, luz
LN, nódulo linfático
ME, muscular externa
Muc, mucosa
S, serosa
Subm, submucosa
flechas, muscular de la mucosa en la base de las glándulas

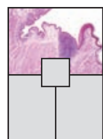


S
LN
Muc
ME
LN
L
Subm
LN
S
LN
LN
S
GC
Cap
BV
Subm
GI
ME
BV

LÁMINA 64 Conducto anal

En el **conducto anal**, hay una transición desde el epitelio cilíndrico simple de la mucosa intestinal hasta el epitelio estratificado plano cornificado de la piel. Entre estos dos epitelios diferentes, existe una región estrecha (la zona de transición del conducto anal) donde el epitelio primero es cilíndrico estratificado (o estratificado cúbico) y después plano estratificado sin estrato córneo.

A la altura del conducto anal, la muscular de la mucosa desaparece. En este mismo nivel, la capa circular de la muscular externa se engrosa para convertirse en el esfínter anal interno. El esfínter externo del ano se forma por músculos estriados del periné.



Conducto anal, ser humano, H&E, 40×.

Esta es una imagen del conducto anal vista con poco aumento. En el extremo *superior izquierdo* de la microfotografía, se observa la mucosa característica del intestino (**zona colorrectal**). Esta región corresponde a la parte proximal del conducto anal y las glándulas intestinales son las mismas que las del colon. La muscular de la mucosa *(MM)* se identifica con facilidad como una banda estrecha de tejido eosinófilo que está debajo de las glándulas. Tanto las glándulas intestinales como la muscular de la mucosa terminan dentro del *rectángulo de la izquierda* del campo y aquí, el *indicador romboidal*, señala el sitio donde ocurre el primer gran cambio en el epitelio. Esta región denominada **zona de transición anal** se examina con más aumento en la *fotomicrografía de abajo, a la izquierda*. El *rectángulo de la derecha* incluye el epitelio estratificado plano *(StS)* de la piel en la **zona escamosa o pavimentosa** del conducto anal y se examina con más aumento en la *fotomicrografía de abajo, a la derecha*.

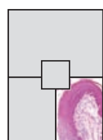
Entre los dos *indicadores roimboidales* de los *rectángulos*, se muestra el epitelio de la parte distal del conducto anal. Debajo de este epitelio, hay un nódulo linfático que tiene un centro germinativo bien formado. No debe considerarse que los nódulos linfáticos aislados debajo de las membranas mucosas posean ubicaciones fijas. Según las necesidades locales, pueden estar presentes o no.

Además, con este aumento escaso, puede observarse el esfínter muscular interno del ano *(IAS)*, es decir, la porción distal más engrosada de la capa circular de músculo liso de la muscular externa. Debajo de la piel, a la derecha, se encuentra la parte subcutánea del esfínter muscular externo del ano *(EAS)*. Está formada por fibras de músculo estriado, que aquí se observan en un corte transversal.



Zona de transición anal, conducto anal, ser humano, H&E, 160×; recuadro, 300×.

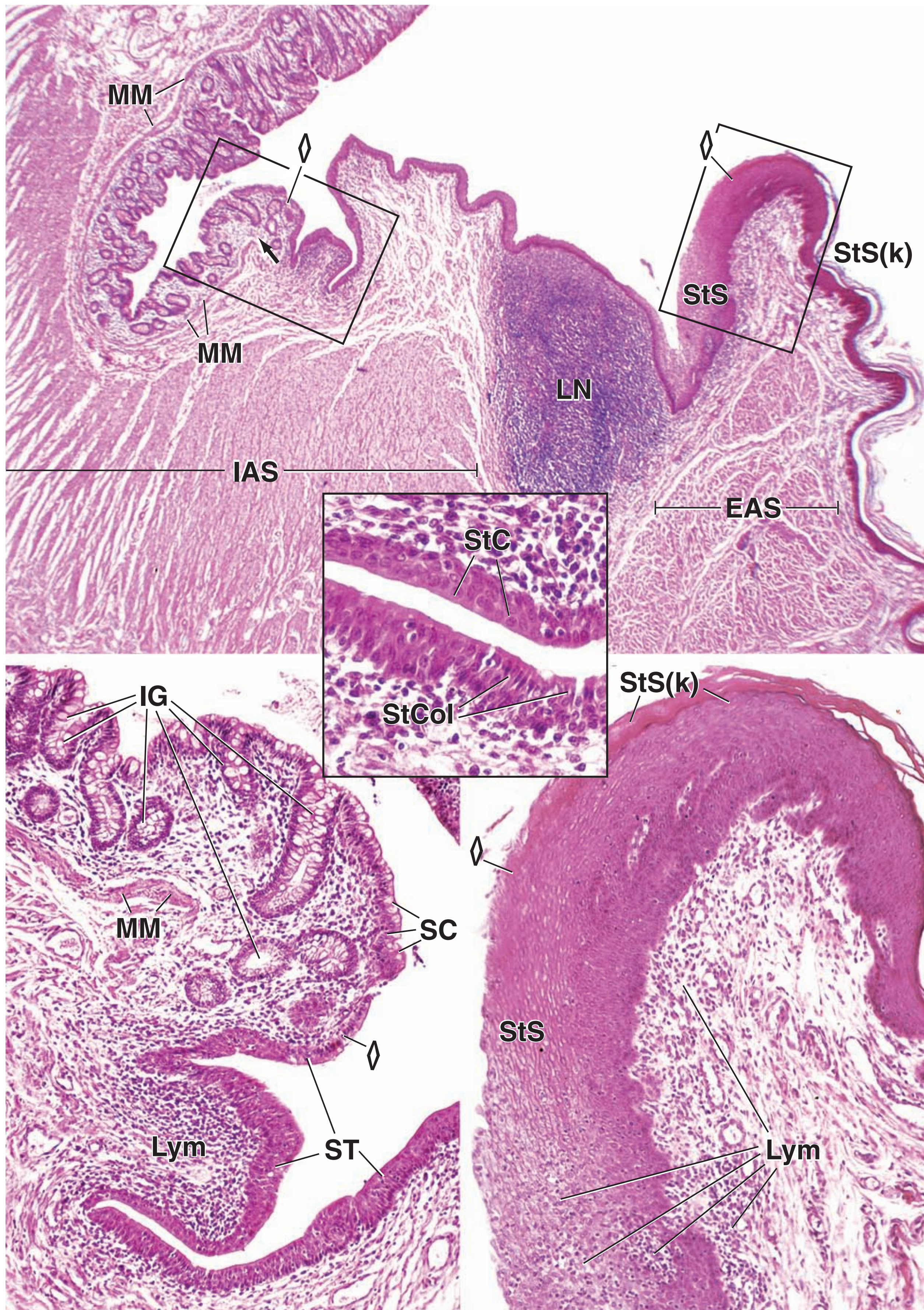
La transición entre el epitelio cilíndrico simple *(SC)* y el epitelio estratificado *(ST)* denominada **zona de transición anal** está señalada con el *indicador romboidal*. El epitelio cilíndrico simple de la parte proximal del conducto anal, contiene células caliciformes abundantes y, como en la mucosa del colon, se continúa con el epitelio de las glándulas intestinales *(IG)*. Estas glándulas continúan hasta casi el mismo sitio que la muscular de la mucosa *(MM)*. Es característico que la lámina propia contenga gran cantidad de linfocitos *(Lym)*, en particular en la región señalada. En el *recuadro* se muestra con más aumento el epitelio cilíndrico estratificado *(StCol)* y el epitelio estratificado cúbico *(StC)* de la zona de transición.



Zona escamosa o pavimentosa, conducto anal, ser humano, H&E, 160×.

Aquí se muestra el último cambio de epitelio que ocurre en **zona escamosa del conducto anal**. A la *derecha* se encuentra el epitelio estratificado plano cornificado de la piel *(StS[k])*. La índole queratinizada de la superficie es obvia. En cambio, el epitelio estratificado plano *(StS)* debajo del nivel señalado por el *indicador romboidal* no está cornificado y pueden verse células con núcleos en todo el espesor, desde la basa hasta la superficie. De nuevo hay abundancia de linfocitos *(Lym)* en el tejido conjuntivo subyacente y muchos han migrado hacia el epitelio sin estrato córneo.

EAS, esfínter externo del ano
IAS, esfínter interno del ano
IG, glándulas intestinales
LN, nódulos linfáticos
Lym, linfocitos
MM, muscular de la mucosa
SC, epitelio cilíndrico simple
ST, epitelio estratificado
StC, epitelio estratificado cúbico
StCol, epitelio estratificado cilíndrico
StS, epitelio estratificado plano
StS(k), epitelio estratificado plano (cornificado)
flecha, terminación de la muscular de la mucosa
indicador romboidal, transición entre diferentes tipos de epitelios


MM
MM
StS(k)
StS
LN
IAS
EAS
StC
StCol
StS(k)
IG
MM
SC
Lym
ST
StS
Lym

18

Sistema digestivo III: hígado, vesícula biliar y páncreas



HÍGADO

Generalidades

El **hígado** es la masa de tejido glandular más grande del organismo y el órgano interno más voluminoso; tiene un peso aproximado 1 500 g que corresponde más o menos al 2,5 % del peso corporal de un adulto. Se localiza en el cuadrante superior derecho y en parte del cuadrante superior izquierdo de la cavidad abdominal, protegido por la parrilla costal. El hígado está encerrado en una cápsula de tejido conjuntivo fibroso (cápsula de Glisson); una cubierta serosa (peritoneo visceral) que rodea la cápsula, excepto donde el hígado se adhiere directamente al diafragma o a los otros órganos.

El hígado está anatómicamente dividido por surcos profundos en dos grandes lobulillos (los lobulillos derecho e izquierdo) y dos lobulillos pequeños (el lobulillo cuadrado y el lobulillo caudado; fig. 18-1). Esta división anatómica sólo tiene importancia topográfica porque relaciona los lobulillos hepáticos con otros órganos abdominales. La división en segmentos funcionales o quirúrgicos que corresponden a la irrigación sanguínea y al drenaje biliar tiene una importancia clínica mayor.

En el embrión, el hígado se desarrolla como una **evaginación endodérmica** desde la pared del intestino anterior (específicamente, a la altura de la porción que se convertirá en el duodeno) para formar el **divertículo hepático**. El divertículo prolifera y da origen a los **hepatocitos**, que se organizan en cordones celulares (hepatocitos) para formar el parénquima hepático. El pedículo original del divertículo hepático se convierte en el **colédoco** (conducto biliar común). Un brote de este conducto forma el **divertículo cístico** que da origen a la **vesícula biliar** y al **conducto cístico**.

Fisiología hepática

Muchas **proteínas plasmáticas** en circulación son producidas y secretadas por el hígado. El hígado desempeña un papel importante en la captación, almacenamiento y distribución de sustancias nutritivas y vitaminas que circulan el torrente sanguíneo. También mantiene la concentración sanguínea de glucosa y regula las concentraciones circulantes de **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)**. Además, el hígado degrada o conjuga muchos fármacos y sustancias tóxicas, pero puede ser abrumado por estar sustancias y sufrir lesiones. El hígado también es un **órgano exocrino**; pro-

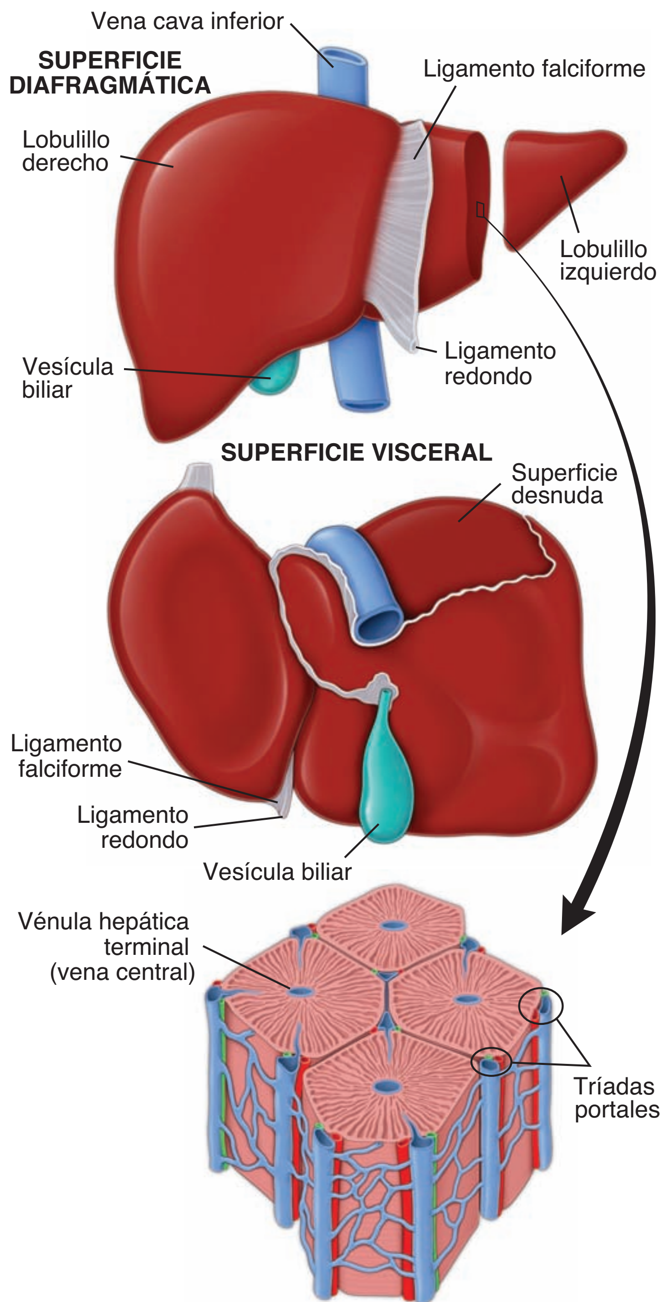


FIGURA 18-1 ▲ Estructura anatómica del hígado. Este diagrama ilustra una vista macroscópica de las superficies diafragmática y visceral del hígado, con puntos de referencia anatómicos marcados en ambas superficies. El corte transversal del hígado visto con un aumento mayor *(abajo)* muestra la organización microscópica general del hígado en lobulillos. Cabe notar la presencia de tríadas portales hepáticas en la periferia de cada lobulillo, con la vénula hepática terminal (vena central) en el centro del lobulillo.

duce la **bilis** que contiene sales biliares, fosfolípidos y colesterol. Por último, el hígado desempeña **funciones de tipo endocrino** importantes.

El hígado produce la mayor parte de las proteínas plasmáticas que circulan en el organismo.

Las **proteínas plasmáticas circulantes** producidas por el hígado comprenden:

- **Albúminas**, que participan en la regulación del volumen plasmático y del equilibrio líquido de los tejidos mediante el mantenimiento de la presión coloidosmótica del plasma.
- **Lipoproteínas**, en particular, VLDL. El hígado sintetiza la mayor parte de las VLDL, que participan en el transporte de triglicéridos desde el hígado hacia otros órganos. El hígado también produce pequeñas cantidades de otras lipoproteínas plasmáticas, como las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)** y las **lipoproteínas de alta densidad (HDL)**. Las LDL transportan ésteres de colesterol desde el hígado hacia otros tejidos. Las HDL extraen el colesterol desde los tejidos periféricos y lo transportan hacia el hígado (v. cuadro 18-1).
- **Glucoproteínas**, que incluyen proteinas que participan en el transporte de hierro como la haptoglobina, la transferrina y la **hemopexina.**
- **Protrombina** y **fibrinógeno**, componentes importantes de la cascada de coagulación de la sangre.
- **Globulinas no inmunitarias α y β**, que también ayudan a mantener la presión coloidosmótica y sirven como proteínas transportadoras para varias sustancias (v. cap.10).

El hígado almacena y convierte varias vitaminas y hierro.

Varias **vitaminas** se captan desde la sangre y después se almacenan o se modifican bioquímicamente por el hígado. Estas vitaminas comprenden:

- **Vitamina A (retinol)**, es importante para la visión. La vitamina A es el precursor del retinal, que es necesario para la síntesis de rodopsina en la retina del ojo. El hígado desempeña un papel importante en la captación, el almacenamiento y el mantenimiento de concentraciones circulantes adecuadas de vitamina A. Cuando la concentración sanguínea de vitamina A disminuye, el hígado moviliza sus depósitos en las células hepáticas estrelladas (ver pág. 685-686). Entonces la vitamina A se libera hacia la circulación en la forma de **retinol** unido a la **proteína fijadora de retinol (RBP)**. El hígado también sintetiza RBP; la síntesis de RBP es regulada por la concentración plasmática de **vitamina A**. La **ceguera nocturna** y múltiples trastornos de la piel están relacionados con la insuficiencia de vitamina A.
- **Vitamina D (colecalciferol)**, es importante en el metabolismo del calcio y del fosfato. La vitamina D se adquiere de la vitamina dietética D3 y también se produce en la piel durante la exposición a la luz ultravioleta por la conversión de 7-dehidrocolesterol. A diferencia de la vitamina A, la vitamina D no se almacena en el hígado sino que se distribuye en el músculo esquelético y en el tejido adiposo. El hígado desempeña un importante papel en el metabolismo de la vitamina D al convertir la vitamina D3 en **25-hidroxicolecalciferol**, la forma predominante de vitamina D en la circulación. En los riñones tiene lugar la conversión adicional de la vitamina D3 en 1,25-hidroxicolecalciferol (calcitriol), que es 10 veces más activo que la vitamina D3. La vitamina D es indispensable para el desarrollo y el crecimiento del esqueleto y de los dientes. La insuficiencia de vitamina D se asocia con el **raquitismo** y los trastornos de la mineralización ósea.
- **Vitamina K**, es importante para la síntesis hepática de la protrombina y varios otros factores de coagulación.

CUADRO 18–1 Correlación clínica: lipoproteínas

Las **lipoproteínas** son complejos multicomponentes de proteínas y lípidos que intervienen en el transporte de colesterol y triglicéridos en la sangre. El colesterol y los triglicéridos no circulan libremente en el plasma porque los lípidos por sí mismos, serían incapaces de permanecer en suspensión. La asociación de la proteína con el centro de lípidos torna el complejo lo suficientemente hidrófilo como para quedar suspendido en el plasma.

Las lipoproteínas cumplen varias funciones en las membranas celulares y en el transporte y metabolismo de lípidos. Los precursores de las lipoproteínas se producen en el hígado. El componente lipídico se sintetiza en el REL y el componente proteico en el RER de los hepatocitos. Los complejos de lipoproteínas pasan al aparato de Golgi, donde brotan vesículas de secreción con partículas lipoproteicas electrodensas, que después se liberan desde la superficie celular que limita el espacio perisinusoidal para entrar en la circulación sanguínea. Varias hormonas, como el estrógeno y las hormonas tiroideas, regulan la secreción de lipoproteínas.

En general, se han definido cuatro clases de lipoproteínas según sus características de densidad, peso molecular, tamaño y composición química: **quilomicrones**, **VLDL**, **LDL** y **HDL**. Estas lipoproteínas difieren en la composición química y pueden ser aisladas del plasma de acuerdo con sus propiedades de flotación, desde la más grande y menos densa hasta la más pequeña y más densa.

Los **quilomicrones**, que son las más livianas de todas las lipoproteínas, sólo se producen en el intestino delgado. Su función principal es el transporte de grandes cantidades de grasa absorbida hacia la sangre.

Las **VLDL** (*very low density lipoproteins* = lipoproteínas de muy baja densidad) son más densas y más pequeñas que los quilomicrones; se sintetizan predominantemente en el hígado y en menor medida en el intestino delgado. Las VLDL contienen triglicéridos abundantes. Su función es transportar la mayoría de los triglicéridos desde el hígado hacia otros órganos. Las VLDL hepáticas están asociadas con la **apolipoproteína B-100** circulante, también sintetizada en el hígado, que contribuye a su secreción. En las enfermedades hepáticas congénitas, como la **abetalipoproteinemia**, y en menor grado en los trastornos agudos y crónicos, el hígado es incapaz de producir apolipoproteína B-100, lo cual conduce al bloqueo de la secreción de VLDL. En las biopsias hepáticas de estos pacientes, se comprueba que la mayor parte del citoplasma de los hepatocitos está ocupada por grandes inclusiones lipídicas.

Las **LDL** (*low density lipoproteins* = lipoproteínas de baja densidad) y las **HDL** (*high density lipoproteins* = lipoproteínas de alta densidad) se producen en el plasma; sin embargo, una pequeña cantidad de estas fracciones es producida por el hígado. Las LDL son más densas que las VLDL y las HDL son más densas que las LDL. La función de las LDL es transportar ésteres de colesterol desde el hígado hacia los órganos periféricos. Las HDL participan en el transporte de colesterol desde los tejidos periféricos hacia el hígado. Las concentraciones altas de LDL se correlacionan directamente con un aumento del riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular, mientras que las concentraciones altas de HDL o las concentraciones bajas de LDL se asocian con una disminución de ese riesgo.

Al igual que la vitamina D, la vitamina K deriva de dos fuentes: la dieta y la síntesis por la flora bacteriana del intestino delgado. La vitamina K se transporta con los quilomicrones hacia el hígado, donde se absorbe con rapidez, se utiliza en forma parcial y después se secreta en parte con la fracción de VLDL. La insuficiencia de vitamina K se asocia con la **hipoprotrombinemia** y los trastornos hemorrágicos.

Además, el hígado participa en el **almacenamiento**, el **metabolismo** y la **homeostasis del hierro**. Sintetiza casi todas las proteínas que intervienen en el metabolismo y transporte de hierro, como la transferrina, la haptoglobina y la hemopexina. La **transferrina** es una proteína plasmática transportadora de hierro.

La **haptoglobina** se une a la hemoglobina libre en el plasma, desde donde todo el complejo es captado por el hígado para conservar el hierro. La **hemopexina** participa en el transporte del grupo hemo libre en la sangre. El hierro se almacena en el citoplasma de los hepatocitos en la forma de **ferritina** o puede convertirse en **gránulos de hemosiderina**. Estudios recientes indican que los hepatocitos son los sitios principales de almacenamiento prolongado de hierro. La sobrecarga de hierro (como ocurre en las transfusiones sanguíneas múltiples) puede conducir a la **hemocromatosis**, una forma de lesión hepática que se caracteriza por la presencia de cantidades excesivas de hemosiderina en los hepatocitos.

El hígado degrada fármacos y toxinas.

Los hepatocitos están involucrados en la **degradación de fármacos**, **toxinas y otras proteínas extrañas al organismo (xenobióticos)**. Muchos fármacos y toxinas no son hidrófilos y, por lo tanto, los riñones no pueden eliminarlos con eficacia de la circulación. El hígado convierte estas sustancias en formas más hidrosolubles. Este proceso es realizado por los hepatocitos en dos fases:

- **Fase I (oxidación)** comprende la hidroxilación (adición de un grupo −OH) y la carboxilación (adición de un grupo −COOH) en un compuesto extraño. Esta fase ocurre en el retículo endoplásmico liso (REL) y las mitocondrias del hepatocito. El mecanismo incluye una serie de reacciones bioquímicas con proteínas que en conjunto se denominan citocromo P450.
- **Fase II (conjugación)** comprende la conjugación (asociación) de la sustancia extraña con ácido glucurónico, glicina o taurina. Este proceso torna el producto de la fase I

TABLA 18-1 **Composición de la bilis**

Componente	Función
Agua	Actúa como soluto en el que se transportan otros componentes
Fosfolípidos (p. ej., lecitina) y colesterol	Son sustratos metabólicos para otras células del organismo; actúan como precursores de los componentes de membrana y de esteroides; en su mayoría se reabsorben en el intestino y se reciclan
Sales biliares (también llamadas *ácidos biliares*): primarias (secretadas por el hígado): ácido cólico, ácido quenodesoxicólico; secundarias (convertidas por la flora bacteriana en el intestino):ácido desoxicólico, ácido litocólico	Actúan como agentes emulsionantes que colaboran con la digestión y la absorción de lípidos en el intestino y ayudan a mantener el colesterol y los fosfolípidos de la bilis en solución; en su mayoría se reciclan y participan en la circulación enterohepática
Pigmentos biliares, sobre todo los glucorónidos de la bilirrubina producida en el bazo, la médula ósea y el hígado por la degradación de la hemoglobina	Desintoxican la bilirrubina, el producto final de la degradación de la hemoglobina y la transportan hasta el intestino para su eliminación
Electrolitos: Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^- y HCO_3^-	Establecen y mantienen la bilis como un líquido isotónico; también se reabsorben casi por completo en el intestino

aún más hidrosoluble, de modo que pueda ser eliminado con mayor facilidad por los riñones.

El hígado participa en muchos otros mecanismos metabólicos importantes.

El hígado es importante en el **metabolismo de los hidratos de carbono** porque mantiene un suministro adecuado de sustancias nutritivas para los procesos celulares. En el metabolismo de **glucosa**, el hígado fosforila la glucosa absorbida desde el tubo digestivo a **glucosa-6-fosfato**. Según las necesidades energéticas, la glucosa-6-fosfato se almacena en el hígado en la forma de **glucógeno** o se utiliza en mecanismos glucolíticos. Durante el ayuno, el glucógeno se degrada por el proceso de **glucogenólisis** y la glucosa se libera en la sangre. Además, el hígado participa en el metabolismo lipídico. Los ácidos grasos provenientes del plasma son consumidos por los hepatocitos en la **β–oxidación** para proveer energía. El hígado también produce **cuerpos cetónicos** que son utilizados como combustible por otros órganos (el hígado no puede usarlos como fuente de energía). La participación en el metabolismo del **colesterol** (síntesis y captación desde la sangre) también es una función importante del hígado. El colesterol se utiliza en la formación de sales biliares, en la síntesis de VLDL y en la biosíntesis de orgánulos. El hígado sintetiza la mayor parte de la **urea** que se produce en el organismo a partir de iones de amoníaco derivados de la degradación de proteínas y ácidos nucleicos. Por último, el hígado participa en la síntesis y la conversión de **aminoácidos no esenciales**.

La producción de bilis es una función exocrina del hígado.

El hígado está involucrado en numerosas **conversiones metabólicas** en las que participan sustratos transportados por la sangre desde el tubo digestivo, el páncreas y el bazo. Algunos de estos productos intervienen en la producción de la **bilis**, una secreción exocrina del hígado. La bilis contiene productos de desecho y degradados que se devuelven al intestino para su eliminación, así como sustancias que se unen a metabolitos en el intestino para colaborar con su absorción (tabla 18-1). La bilis es transportada desde el parénquima del hígado a través de los conductos biliares que se fusionan para formar el **conducto hepático**. Entonces, el conducto cístico transporta la bilis hacia la **vesícula biliar**, donde se concentra. La bilis regresa por el conducto cístico hacia el colédoco, que la lleva hasta el duodeno junto con la que proviene directamente del hígado (v. fig. 18-14).

Las funciones de tipo endocrino del hígado están representadas por su capacidad para modificar la estructura y la función de muchas hormonas.

El **hígado modifica la acción de las hormonas** liberadas por otros órganos. Las acciones de tipo endocrino del hígado comprenden las modificaciones de los siguientes compuestos:

- **Vitamina D**, que es convertida por el hígado en 25-hidroxicolecalciferol, la forma predominante de vitamina D circulante (pág. 678)
- **Tiroxina**, una hormona secretada por la glándula tiroides como tetrayodotironina (T4), que en el hígado se convierte a su forma biológicamente activa, la **triyodotironina (T3)**, por desyodación
- **Hormona del crecimiento (GH)**, una hormona secretada por la hipófisis. La acción de la GH es estimulada por el **factor de crecimiento símil insulina 1 (IGF-1)** producido por el hígado e inhibida por la **somatostatina**, que es secretada por las células enteroendocrinas del tubo digestivo
- **Insulina** y **glucagón**, ambas son hormonas pancreáticas. Estas hormonas se degradan en muchos órganos, pero el hígado y los riñones son los sitios más importantes para su degradación.

Irrigación hepática

Para apreciar las múltiples funciones del hígado que se acaban de mencionar, primero se debe entender su **irrigación**

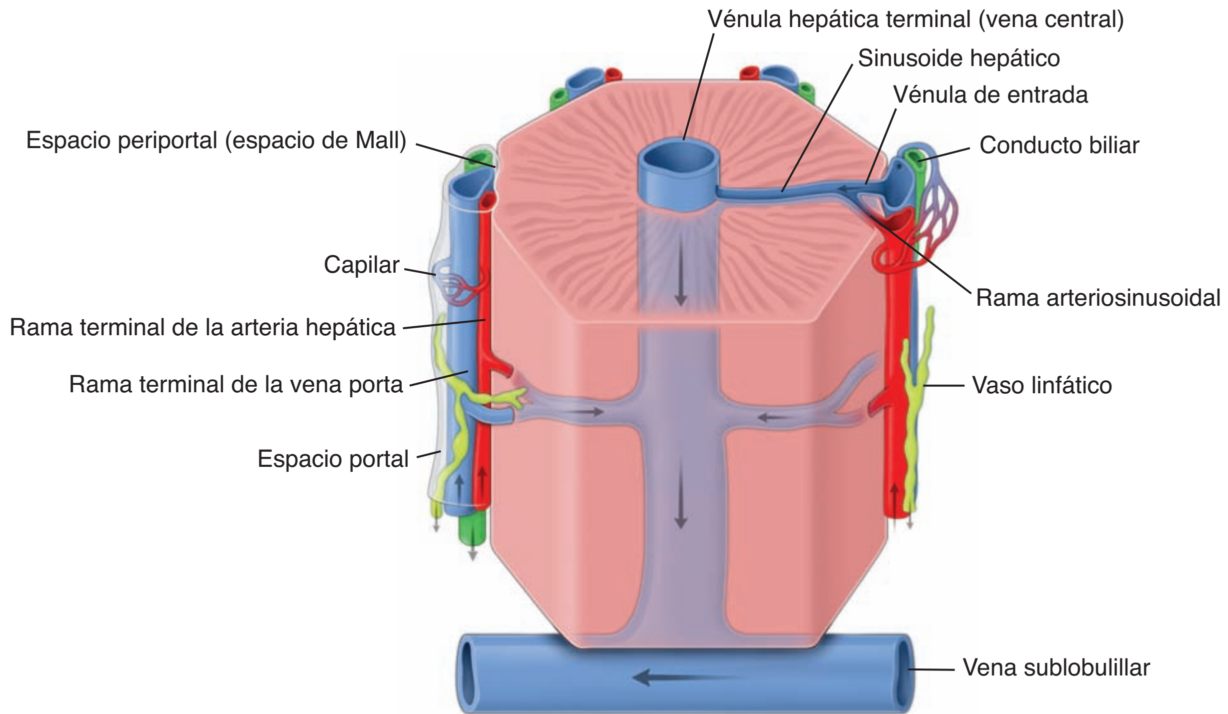


FIGURA 18-2 ▲ Irrigación sanguínea del hígado: la tríada portal. La tríada portal está compuesta por ramas de la arteria hepática y de la vena porta y por el conducto biliar. La sangre de las ramas terminales de la arteria hepática y de la vena porta ingresa en los sinusoides hepáticos. La mezcla de sangre venosa y arterial es conducida por los sinusoides hasta la vénula hepática terminal (vena central). Desde allí, la sangre drena hacia las venas sublobulillares que son tributarias de la vena hepática. Cabe observar la red de capilares y vasos pequeños en el tejido conjuntivo perivascular que rodea cada tríada hepática dentro del conducto portal. También se debe observar el espacio periportal de Mall que se localiza entre el espacio portal y los hepatocitos más periféricos. Este espacio también contiene una pequeña cantidad de tejido conjuntivo en la que se inicia el drenaje linfático. Desde allí, los capilares linfáticos ciegos forman vasos linfáticos de mayor calibre que acompañan las ramas de la arteria hepática.

singular y el modo en que la sangre se distribuye a los hepatocitos. El hígado presenta un doble suministro sanguíneo compuesto por una irrigación venosa (portal) a través de la **vena porta hepática** y una irrigación arterial a través de la **arteria hepática**. Ambos vasos ingresan en el hígado por el hilio o **porta hepatis**, el mismo sitio por el que salen el conducto biliar común que transporta la bilis secretada por el hígado y los vasos linfáticos. Por lo tanto, la bilis fluye en dirección opuesta a la de la sangre.

El hígado recibe la sangre que primero irrigó los intestinos, el páncreas y el bazo.

El hígado es único entre los órganos ya que recibe su irrigación principal (alrededor del 75 %) de la vena porta hepática, que transporta sangre venosa con poca concentración de oxígeno. La sangre que llega al hígado con la **vena porta hepática** proviene del tubo digestivo y de los principales órganos abdominales, como el páncreas y el bazo.

La sangre portal que entra en el hígado contiene:

- Sustancias nutritivas y materiales tóxicos absorbidos en el intestino.
- Eritrocitos y productos de degradación de los eritrocitos del bazo.
- Secreciones endocrinas del páncreas y de las células enteroendocrinas del tubo digestivo.

De ese modo, el hígado se interpone directamente en el trayecto de los vasos sanguíneos que transportan las sustancias absorbidas en el tubo digestivo. Si bien el hígado es el primer órgano en recibir sustratos metabólicos y sustancias nutritivas, también es el primero que se expone a los compuestos tóxicos que se han absorbido. La **arteria hepática**, que es una rama del tronco celíaco, transporta sangre oxigenada al hígado y provee el 25 % restante de su irrigación. Dado que la sangre de las dos fuentes se mezcla justo antes de irrigar los hepatocitos del parénquima hepático, éstos nunca quedan expuestos a una sangre totalmente oxigenada. Dentro del hígado, las ramas de distribución de la vena porta y de la arteria hepática, que llevan sangre a los capilares sinusoidales (sinusoides) que irrigan los hepatocitos, y las ramas de drenaje de la vía biliar, que desembocan en el conducto hepático común, transcurren juntas en una relación que recibe el nombre de **tríada portal**. Si bien es un término conveniente, no es una denominación correcta ya que siempre hay uno o más vasos del sistema de drenaje linfático del hígado que transcurren con la vena, la arteria y el conducto biliar (fig. 18-2).

Los **sinusoides** están en contacto estrecho con los hepatocitos y colaboran con el intercambio de sustancias entre la sangre y las células hepáticas.

Estos sinusoides desembocan en la **vénula hepática terminal (vena central)** que a su vez drena en las **venas sublobulillares**. La sangre abandona el hígado a través de las **venas hepáticas**, que desembocan en la vena cava inferior.

Organización estructural del hígado

Como ya se mencionó, los componentes estructurales del hígado comprenden:

- **Parénquima**, que consiste en cordones de hepatocitos bien organizadas, que en el adulto normalmente tienen una sola célula de espesor y están separadas por capilares sinusoidales. En los niños de hasta 6 años de edad, los hepatocitos se distribuyen en cordones de dos células de espesor.
- **Estroma de tejido conjuntivo** que se continúa con la cápsula fibrosa de Glisson. Los vasos sanguíneos, nervios, vasos linfáticos y conductos biliares transcurren dentro del estroma de tejido conjuntivo.
- **Capilares sinusoidales (sinusoides)**, conforman el conducto vascular entre los cordones de hepatocitos.
- **Espacios perisinusoidales (espacios de Disse)**, que se encuentran entre el endotelio sinusoidal y los hepatocitos.

Con esta información como base, ahora se pueden considerar varios formas de describir la organización de estos elementos estructurales para entender las funciones principales del hígado.

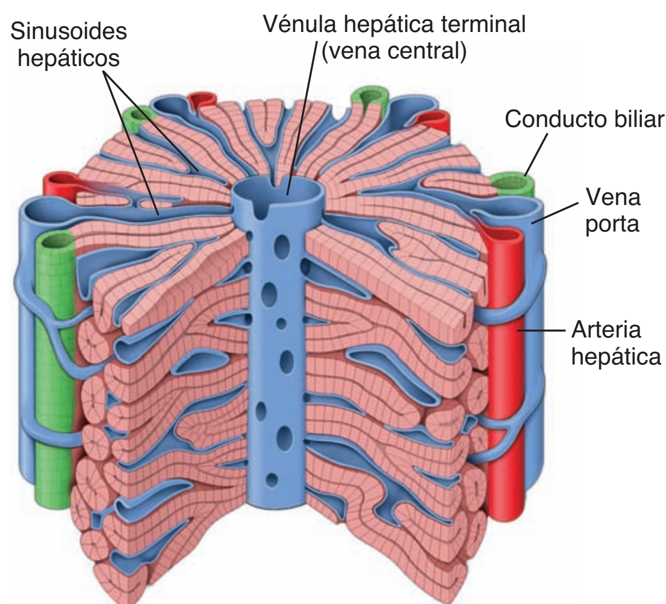


FIGURA 18-3 ▲ Diagrama de un lobulillo hepático clásico. Un lobulillo hepático clásico puede ser diagramado en forma esquemática como un prisma poliédrico de seis caras con tríadas portales (arteria hepática, vena porta y conducto biliar) en cada ángulo. Los vasos sanguíneos de las tríadas portales envían ramas de distribución a lo largo de las caras del lobulillo y estas ramas desembocan en los sinusoides hepáticos. Por el eje longitudinal del lobulillo transcurre la vénula hepática terminal (vena central) que recibe la sangre desde los sinusoides hepáticos. Obsérvese que se ha retirado una cuña de tejido lobulillar para una mejor visualización de la vénula hepática terminal. Las láminas o cordones anastomosadas de hepatocitos adoptan una disposición radial desde la vénula hepática terminal hacia la periferia del lobulillo.

Lobulillos hepáticos

Existen tres maneras de describir la estructura del hígado en términos de una unidad funcional: el lobulillo clásico, el lobulillo portal y el ácino hepático. El lobulillo clásico es la manera tradicional de describir la organización del parénquima hepático y es relativamente fácil de visualizar. Se fundamenta en la distribución de las ramas de la vena porta y la arteria hepática dentro del órgano y en el trayecto que sigue la sangre proveniente de estos vasos para irrigar finalmente los hepatocitos.

El lobulillo hepático clásico es una masa de tejido más o menos hexagonal.

El **lobulillo clásico** (fig. 18-3 y lámina 65, pág. 708) está compuesto por pilas de cordones anastomosadas de hepatocitos, de una sola célula de espesor, separadas por el sistema interconectado de sinusoides que irriga las células con una mezcla de sangre portal (venosa) y arterial. Cada lobulillo mide alrededor de 2 mm × 0,7 mm. En el centro del lobulillo se encuentra una vénula relativamente grande, la **vénula hepática terminal (vena central)**, en la cual desembocan los sinusoides. Los cordones de hepatocitos adoptan una disposición radial desde la vena central hacia la periferia del lobulillo, como lo hacen los sinusoides. En los ángulos del hexágono se encuentran las áreas portales (conductos portales), que consisten en tejido conjuntivo laxo del estroma caracterizado por la presencia de las tríadas portales. Este tejido conjuntivo finalmente se continúa con la cápsula fibrosa que rodea el hígado. El espacio portal está bordeado por los hepatocitos más periféricos del lobulillo. En los bordes del espacio portal, entre el tejido conjuntivo del estroma y los hepatocitos, existe un pequeño espacio denominado **espacio periportal (espacio de Mall)**. Se cree que este espacio es uno de los sitios donde se origina la linfa en el hígado.

En algunas especies (p. ej., el cerdo; fig. 18-4a), el lobulillo clásico se identifica con facilidad porque los espacios portales están conectados entre sí por capas bastante gruesas de tejido conjuntivo. En cambio en los seres humanos, lo normal es que haya muy poco tejido conjuntivo interlobulillar y, cuando se examinan cortes histológicos hepáticos, es necesario trazar líneas imaginarias entre los espacios portales que rodean a una vena central para tener alguna idea del tamaño del lobulillo clásico (fig. 18-4b).

El lobulillo portal enfatiza las funciones exocrinas del hígado.

La función exocrina principal del hígado es la secreción de bilis. Por lo tanto, el eje morfológico del **lobulillo portal** es el conducto biliar interlobulillar de la tríada portal del lobulillo clásico. Sus bordes externos son líneas imaginarias trazadas entre las tres venas centrales que se encuentran más cercanas a la tríada portal (fig. 18-5a). Estas líneas definen un bloque de tejido más o menos triangular que incluye esas porciones de los tres lobulillos clásicos que secretan la bilis que drena en su conducto biliar axial. Este concepto permite una descripción de la estructura del parénquima hepático comparable a la de otras glándulas exocrinas.

El ácino hepático es la unidad estructural que proporciona la mejor correlación entre la perfusión sanguínea, la actividad metabólica y la patología hepática.

El **ácino hepático** tiene forma romboidal y es la unidad funcional más pequeña del parénquima hepático. El **eje menor del ácino** está definido por las ramas terminales de la tríada portal que siguen el límite entre dos lobulillos clásicos. El **eje mayor del ácino** es una línea trazada entre las dos venas centrales más cercanas al eje menor.

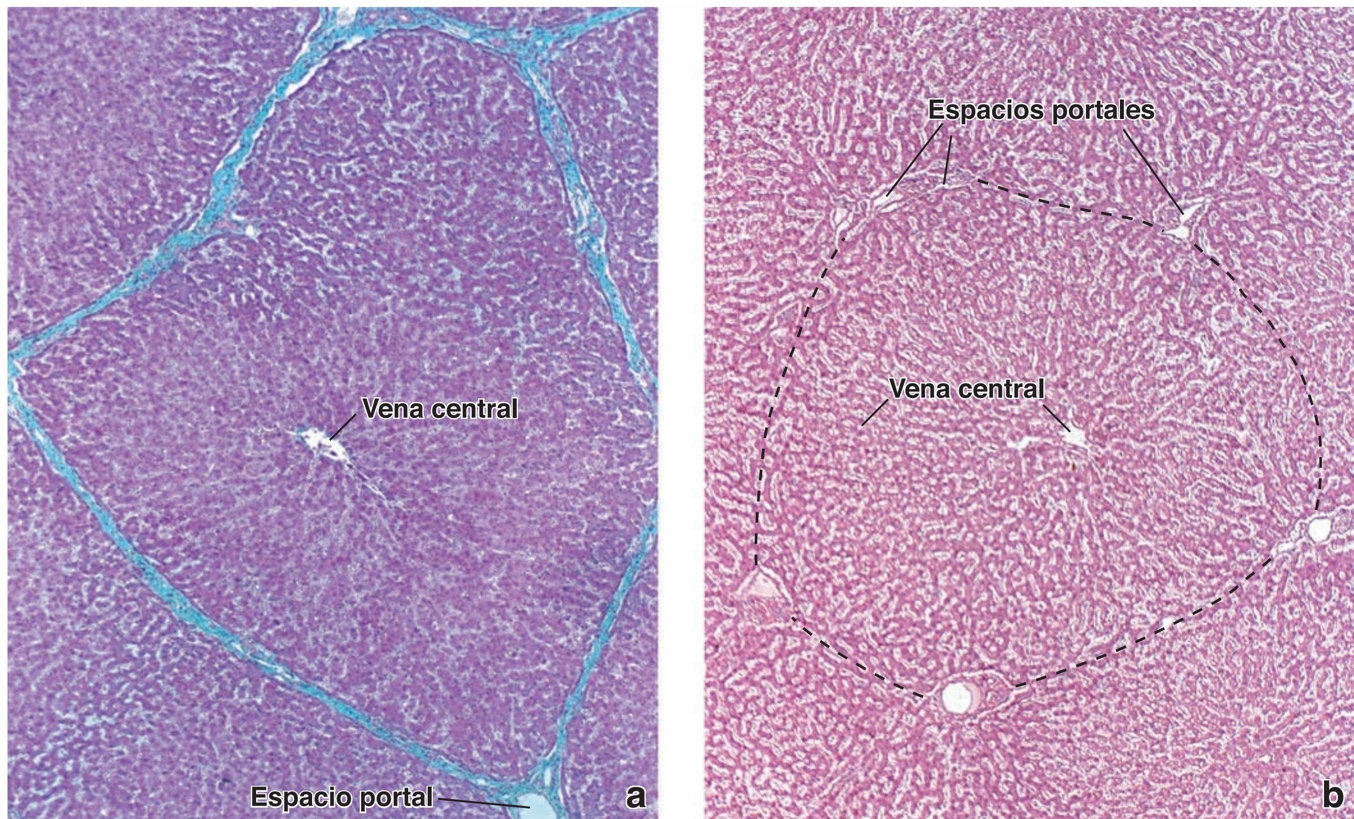


FIGURA 18-4 ▲ Microfotografías de hígado de cerdo y de hígado humano. a. Esta fotomicrografía muestra el corte transversal de un lobulillo hepático porcino teñido con el método de Mallory- Azan para que se destaquen los componentes del tejido conjuntivo. Se debe observar el tejido conjuntivo interlobulillar bastante grueso (*teñido de azul*) que rodea el lobulillo. La vénula hepática terminal (vena central) se ve en el centro del lobulillo. 65 ×. **b.** Fotomicrografía de un preparado de hígado humano teñido con H&E de rutina. Se debe observar que, a diferencia del hígado porcino, los lobulillos del hígado humano carecen de tabiques de tejido conjuntivo. Las cordones de hepatocitos de un lobulillo se confunden con las de los lobulillos vecinos. No obstante, los límites de un lobulillo pueden determinarse si se traza una línea (*línea de puntos*) desde un espacio portal hasta el siguiente para circunscribir, de ese modo, el lobulillo. 65 ×.

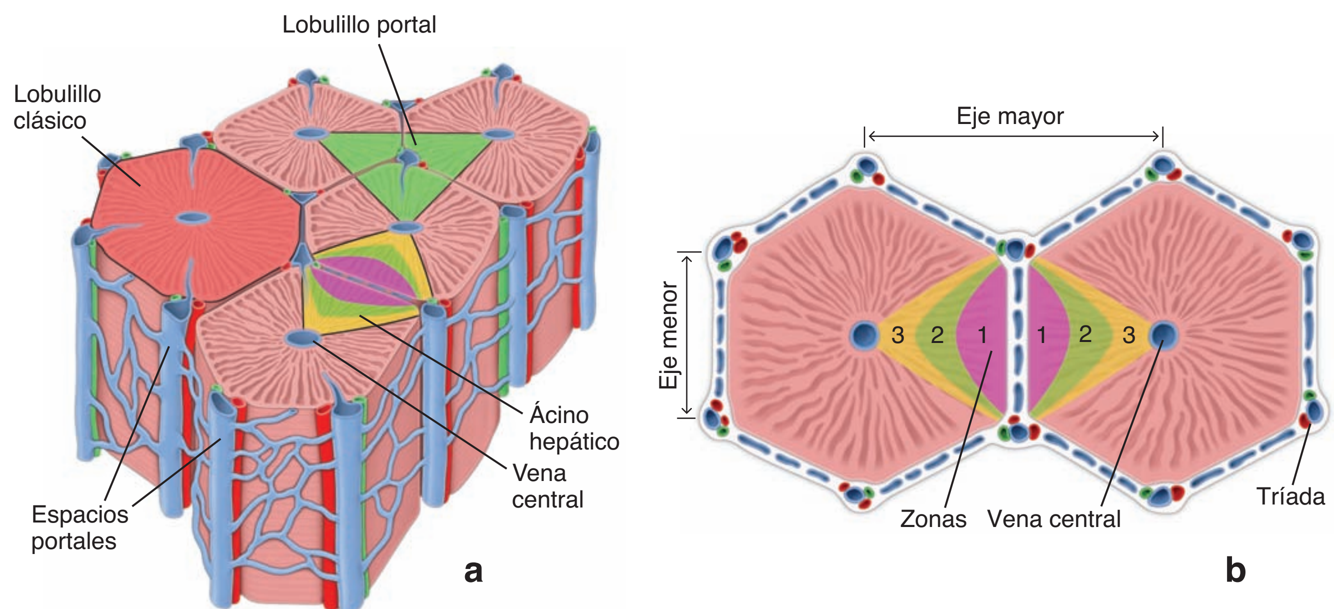


FIGURA 18-5 ▲ Comparación de tres modelos de organización y función hepática. a. En este corte de tejido hepático son visibles los contornos de un lobulillo hepático clásico, un lobulillo portal y un ácino hepático. Nótese que el lobulillo clásico con forma hexagonal (*rojo*) presenta la vénula hepática terminal (vena central) en el centro del lobulillo y los espacios portales que contienen las tríadas portales en los ángulos periféricos del lobulillo. El lobulillo portal triangular (*verde*) posee un espacio portal en su centro y vénulas hepáticas terminales (venas centrales) en sus ángulos periféricos. El ácino hepático con forma romboidal (*multicolor*) posee vasos de distribución en su ecuador y vénulas hepáticas terminales (venas centrales) en cada polo. **b.** El ácino hepático es una interpretación funcional de la organización hepática. Consiste en sectores contiguos de campos hexagonales vecinos de lobulillos clásicos parcialmente separados mediante vasos sanguíneos de distribución. Las zonas marcadas 1, 2 y 3, son irrigadas con sangre que tiene más cantidad de sustancias nutritivas y oxígeno en la zona 1 y menos en la zona 3. Las vénulas hepáticas terminales (venas centrales) en esta interpretación se hallan en los extremos señalados del ácino en lugar de estar en el centro, como en el lobulillo clásico. Las tríadas portales (ramas terminales de la vena porta y de la arteria hepática) y los conductos biliares de menor calibre se muestran en los ángulos del hexágono que contornea el perfil seccionado en forma transversal del lobulillo clásico.

Por lo tanto, en una vista bidimensional (fig. 18-5b), el ácino hepático ocupa parte de los lobulillos clásicos contiguos. Este concepto permite una descripción de la función secretora exocrina del hígado comparable con la del lobulillo portal.

Los hepatocitos en cada ácino hepático se describen dispuestos en tres zonas elípticas concéntricas que rodean el eje menor (v. fig. 18-5b).

- **Zona 1** es la más cercana al eje menor y a la irrigación proveniente de las ramas penetrantes de la vena porta y de la arteria hepática. Esta zona corresponde a la periferia de los lobulillos clásicos.
- **Zona 3** es la más lejana al eje menor y la más cercana a la vena hepática terminal (vena central). Esta zona corresponde al centro del lobulillo clásico que rodea la vena hepática terminal.
- **Zona 2** se encuentra entre las zonas 1 y 3 pero no presenta límites nítidos.

La división en zonas es importante en la descripción e interpretación de patrones de degeneración, regeneración y efectos tóxicos específicos del parénquima hepático en relación con el grado o la calidad de la perfusión vascular de los hepatocitos. Como resultado del flujo sanguíneo sinusoidal, el gradiente de oxígeno, la actividad metabólica de los hepatocitos y la distribución de enzimas hepáticas varían a lo largo de las tres zonas. La distribución de las lesiones hepáticas por isquemia y exposición a sustancias tóxicas puede explicarse con el uso de esta interpretación en zonas.

Las células en la **zona 1** son las primeras en recibir oxígeno, nutrimentos y toxinas desde la sangre sinusoidal y las primeras en mostrar cambios morfológicos después de la **oclusión del conducto biliar** (estasis biliar). Estas células también son las últimas en morir si la circulación se ve afectada y las primeras en regenerarse. En cambio, las células en la **zona 3** son las primeras en sufrir necrosis isquémica (**necrosis centrolobulillar**) en situaciones de **perfusión reducida** y las primeras en acumular lípidos. Estas células son las ultimas en responder a las sustancias tóxicas y a la estasis biliar. Entre las zonas 1 y 3 también se observan las variaciones normales de la actividad enzimáticas, la cantidad y las dimensiones de los orgánulos citoplasmáticos y el tamaño de los depósitos celulares de glucógeno. Las células de la zona 2 presentan características morfológicas y funcionales y respuestas intermedias entre las de las células de las zonas 1 y 3.

Vasos sanguíneos del parénquima

Los vasos sanguíneos que ocupan los **espacios portales** se denominan **vasos interlobulillares**. Sólo los vasos interlobulillares que forman las tríadas portales más pequeñas envían sangre hacia los sinusoides. Los vasos interlobulillares mayores se ramifican en los vasos de distribución que se ubican en la periferia del lobulillo. Estos vasos de distribución emiten vasos de entrada hacia los sinusoides (fig. 18-6). En los **sinusoides**, la sangre fluye en forma centrípeta hacia la vena central. La vena central transcurre a lo largo del eje central del lobulillo hepático clásico, aumenta su calibre a medida que avanza a través del lobulillo y desemboca en una vena sublobulillar. Varias venas sublobulillares convergen para formar las venas hepáticas más grandes que desembocan en la vena cava inferior.

La estructura de la **vena porta** y sus ramas dentro del hígado es la típica de las venas en general. La luz de esta vena es mucho más grande que la de la arteria asociada con ella. La estructura de la **arteria hepática** es igual a la de otras arterias (es decir, tiene una pared muscular gruesa). Además de suministrar sangre arterial directamente a los sinusoides, la arteria hepática suministra sangre oxigenada al tejido conjuntivo y otras estructuras en los espacios portales más grandes. Los capilares en estos espacios portales más grandes devuelven la sangre a las venas interlobulillares antes de que las mismas se vacíen en el sinusoide.

La **vena central (vena centrolobulillar)** es un vaso de paredes delgadas que recibe sangre desde los sinusoides hepáticos. Su revestimiento endotelial está rodeado por pequeñas cantidades de fibras de tejido conjuntivo dispuestas en espiral. La vena central, llamada así debido a su posición central en el lobulillo clásico, es en realidad la vénula terminal del sistema de venas hepáticas y, por lo tanto, es más apropiado llamarla **vénula hepática terminal**. La **vena sublobulillar**, que es el vaso que recibe sangre desde las vénulas hepáticas terminales, posee una capa bien definida de fibras de tejido conjuntivo, tanto colágenas como elásticas, justo por fuera del endotelio. Las venas sublobulillares, así como las **venas hepáticas** en las que desembocan, transcurren solas. Dado que son vasos solitarios, se pueden distinguir con facilidad en los cortes histológicos de las ramas de la vena porta que son miembros de la tríada. En las venas hepáticas no hay válvulas.

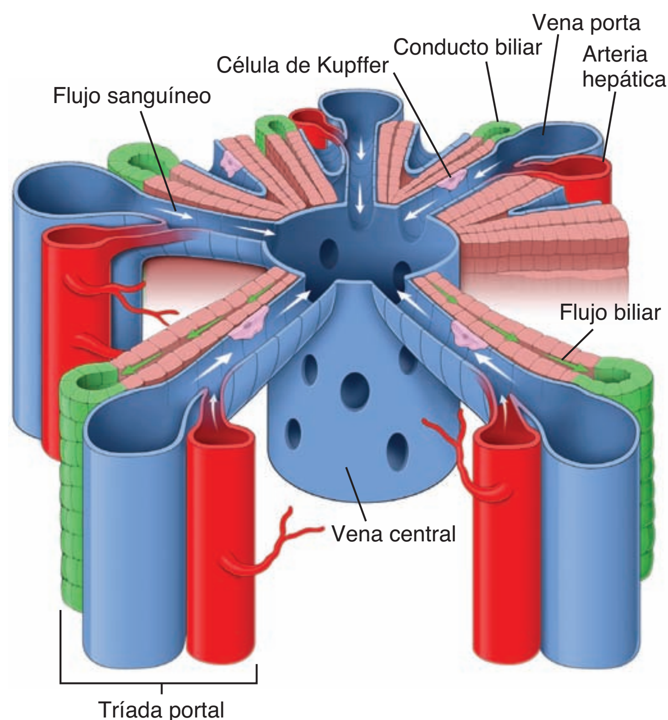


FIGURA 18-6 ▲ Diagrama del flujo sanguíneo y biliar en el hígado. Este diagrama esquemático de una parte de un lobulillo clásico muestra los componentes de las tríadas portales, los senos hepáticos, la vénula terminal hepática (vena central) y las cordones de hepatocitos asociadas. Las *flechas* indican la dirección del flujo sanguíneo en los sinusoides. Se debe notar que la dirección del flujo biliar (*flechas verdes*) es opuesta a la del flujo sanguíneo.

Los sinusoides hepáticos están revestidos con un endotelio discontinuo delgado.

El **endotelio sinusoidal discontinuo** presenta una lámina basal discontinua que falta en muchos sitios. La discontinuidad del endotelio es obvia por dos razones:

- Hay **fenestraciones grandes**, sin diafragma en las células endoteliales.
- Hay brechas amplias entre las células endoteliales contiguas.

Los sinusoides hepáticos difieren de otros sinusoides porque un segundo tipo celular, el llamado **macrófago sinusoidal estrellado** o **célula de Kupffer** (fig. 18-7 y lámina 66, pág. 710), es un componente habitual del revestimiento del vaso.

Las células de Kupffer pertenecen al sistema fagocítico mononuclear.

Al igual que otros miembros del sistema fagocítico mononuclear, las **células de Kupffer** derivan de los monocitos. La microscopia electrónica de barrido (MEB) y la microscopia electrónica de transmisión (MET) muestran con claridad que las células de Kupffer forman parte del revestimiento del sinusoide. Antes se consideraban como revestimiento de la superficie luminal de las células endoteliales. Es probable que esta concepción histológica antigua tuviera su origen en el hecho de que las evaginaciones de las células de Kupffer a veces se superponen con las evaginaciones endoteliales en el lado luminal del vaso. Las células de Kupffer no están unidas a las células endoteliales vecinas.

Las evaginaciones de las células de Kupffer con frecuencia parece que atraviesan la luz sinusoidal e incluso pueden hasta ocluirla parcialmente. La presencia de fragmentos de eritrocitos y de hierro en la forma de ferritina en el citoplasma de las células de Kupffer indica que participarían en la degradación final de algunos eritrocitos dañados o envejecidos que llegan al hígado desde el bazo. Parte del hierro ferritínico puede convertirse en **gránulos de hemosiderina** y almacenarse en estas células. Esta función aumenta mucho después de una esplenectomía y entonces se torna esencial para la eliminación de los eritrocitos desgastados.

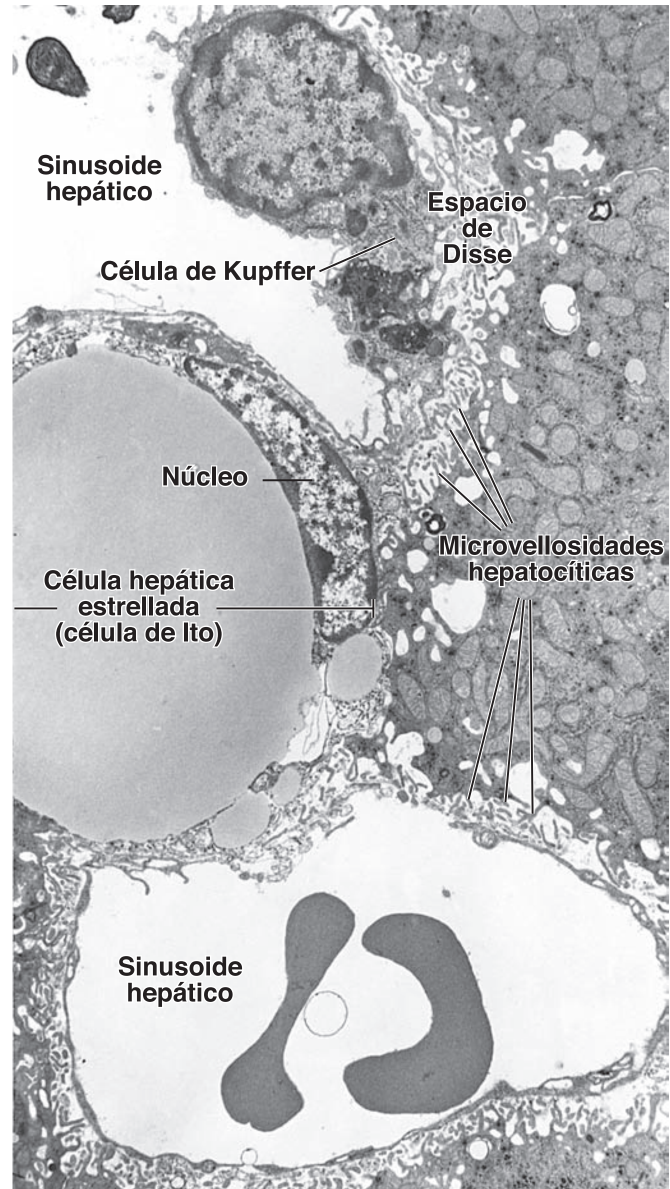


FIGURA 18-7 ▲ Fotomicrografía electrónica de dos sinusoides hepáticos. En uno de los sinusoides hepáticos (*arriba*) aparece un macrófago sinusoidal estrellado (célula de Kupffer). El resto de este sinusoide, lo mismo que el otro, está revestido por el citoplasma delgado de las células endoteliales. Alrededor de cada sinusoide se encuentra el espacio perisinusoidal (espacio de Disse), que contiene microvellosidades abundantes de hepatocitos. En el espacio perisinusoidal también hay una célula hepática estrellada (célula de Ito) con una inclusión lipídica grande y varias más pequeñas. Su núcleo se adapta a la curva de la inclusión lipídica. 6 600 ×.

Espacio perisinusoidal (Espacio de Disse)

El espacio perisinusoidal es el sito de intercambio de materiales entre la sangre y los hepatocitos.

El **espacio perisinusoidal (espacio de Disse)** se encuentra entre las superficies basales de los hepatocitos y las superficies basales de las células endoteliales y de las células de Kupffer que tapizan los sinusoides. Desde la superficie basal de los hepatocitos, se proyectan pequeñas microvellosidades irregulares hacia este espacio (fig. 18-8).

Las microvellosidades incrementan hasta seis veces la extensión de la superficie disponible para el intercambio de sustancias entre los hepatocitos y el plasma. Debido a las grandes brechas en la capa endotelial y a la falta de una lámina basal continua, no existe una barrera importante entre la sangre plasmática en el sinusoide y la membrana plasmática de los hepatocitos. Las proteínas y las lipoproteínas sintetizadas por el hepatocito, se transfieren a la sangre a través del espacio perisinusoidal; todas las secreciones hepáticas siguen este mecanismo, excepto la bilis.

En el hígado fetal, el espacio entre los vasos sanguíneos y los hepatocitos contiene **islotes de células hematopoyéticas**. En los casos de anemia crónica en el adulto, pueden reaparecer células hematopoyéticas en el espacio perisinusoidal.

Las células hepáticas estrelladas (células de Ito) almacenan vitamina A; sin embargo, en algunas patologías, se diferencian en miofibroblastos y sintetizan colágeno.

El otro tipo celular encontrado en el espacio perisinusoidal es la **célula estrellada hepática** (comúnmente llamada

CUADRO 18–2 Correlación clínica: insuficiencia cardíaca congestiva y necrosis hepática

La **lesión hepática** puede desencadenarse por alteraciones hemodinámicas en el sistema circulatorio. En la insuficiencia cardíaca congestiva, el corazón ha perdido la capacidad de impulsar suficiente sangre oxigenada para cumplir con los requerimientos metabólicos de muchos tejidos y órganos, incluso el hígado, el cual es afectado con facilidad por la hipoperfusión y la hipoxia (bajo contenido de oxígeno en sangre). La zona 3 del ácino hepático es la primera en ser afectada por este trastorno. Los hepatocitos en esta zona son los últimos en recibir la sangre que pasa por los sinusoides; en consecuencia, estas células reciben una sangre cuyo oxígeno ya está agotado. El examen de la biopsia hepática de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva permite comprobar un patrón de necrosis hepática bien definido. Los hepatocitos en la zona 3, que está ubicada alrededor de la vena central, sufren necrosis isquémica. Normalmente, no se observan cambios notorios en las zonas 1 y 2, que están en la periferia del lobulillo clásico. La necrosis de este tipo se denomina **necrosis centrolobulillar**. La figura 18-2.1 muestra la porción centrolobulillar de un lobulillo clásico. Las múltiples vacuolas redondeadas son el producto de la acumulación de lípidos y las alteraciones atróficas son causadas por la muerte de hepatocitos que se autodigieren. La necrosis centrolobulillar producida por hipoxia recibe el nombre de **cirrosis cardíaca**; sin embargo, a diferencia de la cirrosis verdadera, la regeneración nodular de los hepatocitos es mínima.

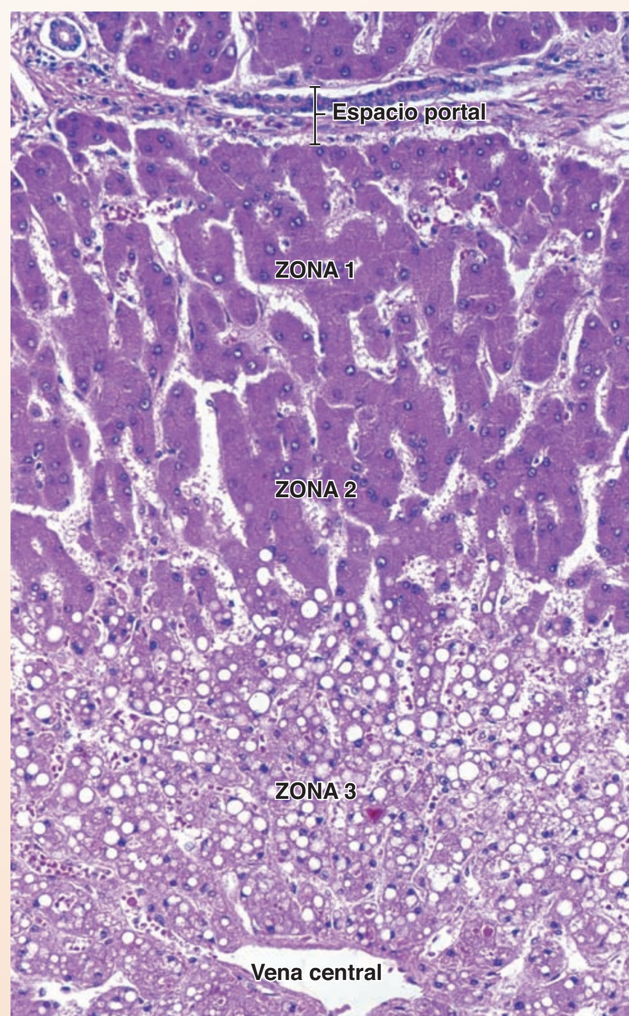


FIGURA C18-2.1 ▲ Fotomicrografía de un hígado humano con necrosis centrolobulillar. Esta fotomicrografía es de una muestra de biopsia hepática teñida con H&E de un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva. Las alteraciones patológicas (que se conocen como *necrosis isquémica*) son más graves en los hepatocitos de la zona 3. Esta zona rodea la vénula hepática terminal (vena central). Este tipo de necrosis es llamada necrosis centrolobulillar. Se debe notar la presencia de imágenes redondeadas múltiples, que indican una gran acumulación de lípidos. No se observan cambios en la periferia del lobulillo, es decir, en la zona 1 y en gran parte de la zona 2. 320 ×.

célula de Ito). Estas células de origen mesenquimatoso son el sitio principal de depósito de la **vitamina A** hepática en la forma de **ésteres retinílicos** dentro de las inclusiones lipídicas citoplasmáticas (v. fig. 18-7). La vitamina A se libera de la célula estrellada hepática como **retinol** (la forma alcohólica) unido a la **proteína fijadora de retinol (RBP)**. Después se transporta desde el hígado hasta la retina, donde su estereoisómero 11-cisretinal se une a la proteína opsina para formar **rodopsina**, el pigmento visual de los bastones y conos de la retina. Durante muchos años, los aceites de hígado de pescado (p. ej., aceite de hígado de bacalao) fueron importantes fuentes alimenticias de vitamina A, tanto desde el punto de vista médico como económico.

En algunas patologías hepáticas, como la **inflamación crónica** o la **cirrosis**, las células estrelladas hepáticas pierden su capacidad de almacenar vitamina A y lípidos y se diferencian en células con las características de miofibroblastos. Estas células parecen desempeñar un papel importante en la **fibrogénesis hepática**; sintetizan y depositan colágeno tipo I y tipo III dentro del espacio perisinusoidal, con lo que aparece la fibrosis hepática. Este colágeno es continuo con el tejido conjuntivo del espacio portal y con el tejido conjuntivo que rodea la vena central. Un incremento de la cantidad de estroma fibroso perisinusoidal es un signo temprano de respuesta hepática a las sustancias tóxicas. El citoplasma de las células estrelladas hepáticas contiene elementos contráctiles,

como la desmina y los filamentos de actina a de músculo liso. Durante la contracción celular, aumenta la resistencia vascular en los sinusoides por la reducción luminal de estos vasos, lo cual conduce a la **hipertensión portal**. Además, las células estrelladas hepáticas intervienen en la remodelación de la matriz extracelular durante la restauración de una lesión hepática.

Vía linfática

La linfa hepática se origina en el espacio perisinusoidal.

El plasma que persiste en el espacio perisinusoidal drena en el tejido conjuntivo periportal, donde se describe un intersticio pequeño, el **espacio periportal (espacio de Mall)** (fig. 18-9) entre el estroma del espacio portal y los hepatocitos más periféricos. Desde este sitio de recolección, el líquido entra entonces en los capilares linfáticos que transcurren con los otros componentes de la tríada portal.

La linfa avanza por los vasos de mayor calibre, en la misma dirección que la bilis (es decir, desde los hepatocitos hacia los espacios portales y finalmente hacia el hilio hepático). Alrededor del 80% de la linfa hepática sigue esta vía y desemboca en el conducto torácico, donde forma la porción principal del conducto linfático torácico.

Hepatocitos

Los hepatocitos forman los cordones celulares anastomosadas del lobulillo hepático.

Los **hepatocitos** son células poligonales, grandes que miden entre 20 μm y 30 μm en cada dimensión. Constituyen alrededor del 80% de la población celular del hígado.

El núcleo de los hepatocitos es grande y esferoidal y ocupa el centro de la célula. Muchas células en el hígado del adulto son binucleadas; la mayor parte de los hepatocitos del adulto son tetraploides (es decir, contienen el doble [4d] de la cantidad de ADN normal). La heterocromatina aparece en grumos dispersos en el nucleoplasma y como una banda bien definida bajo la envoltura nuclear. En cada núcleo hay dos o más nucléolos bien desarrollados.

Los hepatocitos son las células asociadas con el sistema digestivo que viven un bastante prolongado; su vida media es de alrededor de 5 meses. Además, los hepatocitos tienen una capacidad de regeneración considerable cuando la sustancia hepática se pierde por procesos tóxicos, enfermedades o cirugía.

El **citoplasma hepatocítico** en general es acidófilo. Los componentes citoplasmáticos específicos pueden identificarse por técnicas comunes y especiales de tinción; estos componentes comprenden:

- Las regiones basófilas, que corresponden al retículo endoplásmico rugoso (RER) y a ribosomas libres.
- Las mitocondrias abundantes; con colorantes vitales o con histoquímica enzimática se pueden detectar entre 800 y 1 000 mitocondrias por célula.
- Los múltiples complejos de Golgi pequeños en cada célula, que se ven con tinciones especificas.
- La gran cantidad de peroxisomas, que se detectan con técnicas inmunocitoquímicas.

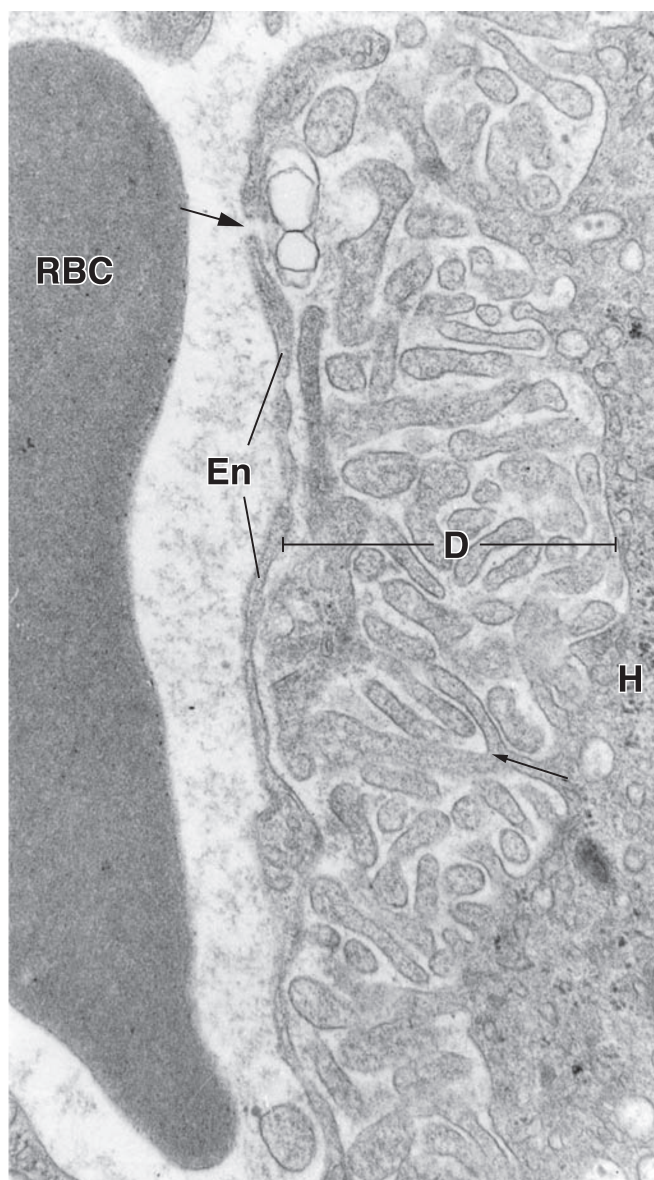
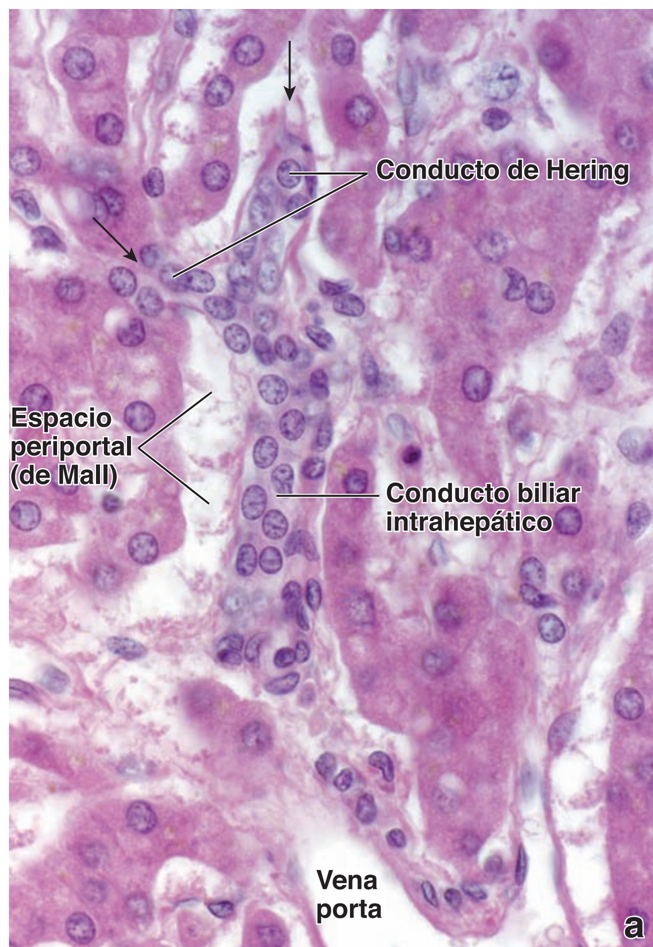


FIGURA 18-8 ▲ Fotomicrografía electrónica que muestra el espacio perisinusoidal (de Disse). El espacio perisinusoidal (*D*) está localizado entre los hepatocitos (*H*) y el sinusoide. Una brecha (*flecha grande*) separa las células endoteliales (*En*) que revisten el sinusoide. Estas brechas permiten el paso fácil de sustancias pequeñas entre el sinusoide y el espacio perisinusoidal. Muchas microvellosidades se extienden desde los hepatocitos hacia el espacio perisinusoidal. Estas evaginaciones son largas y con frecuencia están ramificadas (*flecha pequeña*). Dentro del sinusoide hay un eritrocito (*RBC*). 18 000 ×.

- Los depósitos de glucógeno que se tiñen con la técnica de Pas (ácido peryódico-reactivo de Schiff). No obstante, en un corte teñido con hematoxilina y eosina (H&E) de muestras bien conservadas, el glucógeno también se ve como espacios irregulares, que suelen impartirle un aspecto vacuolado fino al citoplasma.
- Las inclusiones lipídicas de diversos tamaños que se observan después de una fijación apropiada y de la tinción con azul de toluidina o Sudanes (lámina 66, pág. 710). En los preparados histológicos de rutina, a veces se ven espacios redondeados que corresponden a los sitios donde estaban las inclusiones lipídicas antes de disolverse durante



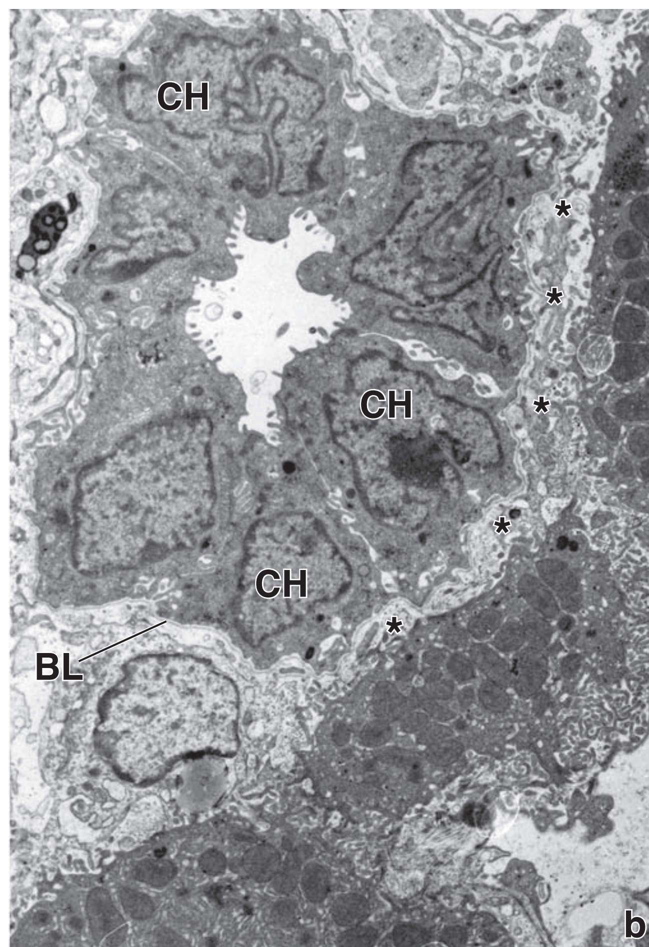


FIGURA 18-9 ▲ Conductos de Hering y conductillo biliar intrahepático. a. Fotomicrografía que muestra una región cercana a un espacio portal. Las *flechas* señalan los sitios en donde los canalículos biliares desembocan en conductos de Hering. Se debe observar que el conducto de Hering está revestido en parte por hepatocitos y en parte por colangiocitos. El conducto de Hering drena en el conductillo biliar intrahepático que está rodeado por hepatocitos, a diferencia de lo que ocurre con el conducto biliar interlobulillar, que se encuentra incluido en el tejido conjuntivo del espacio portal. Se observan una rama terminal de la vena porta (*abajo, a la derecha*) acompañada por un conductillo biliar pequeño. 800 ×. **b.** Fotomicrografía electrónica de un conductillo biliar intrahepático (colangiolo). El conductillo recoge la bilis de los conductos de Hering. Se encuentra cerca de los hepatocitos, pero la comunicación real entre los canalículos biliares y el conductillo intrahepático no se ve en este plano de corte. El conductillo está compuesto por colangiocitos (*CH*) rodeados por una lámina basal completa (*BL*). El espacio estrecho (*asteriscos*) hacia el cual se proyectan las microvellosidades de los hepatocitos es el espacio periportal (de Mall) y no el espacio perisinusoidal (de Disse). 6 000 ×.

la técnica empleada. La cantidad de inclusiones lipídicas se incrementa después de la inyección o ingestión de ciertas hepatotoxinas, entre las que se encuentra el etanol.

- El pigmento lipofuscina dentro de los lisosomas, que se observa en los cortes tenidos con H&E en cantidades variables. Con la técnica de PAS, también se puede visualizar como gránulos pardos bien delineados.

Como ya se mencionó, el hepatocito es poliédrico; por conveniencia, se describe con seis superficies, aunque podrían ser más. En la figura 18-10 se muestra un esquema del corte transversal de un hepatocito cuboide. Dos de sus superficies enfrentan el espacio perisinusoidal. La membrana plasmática de otras dos superficies está enfrentada a un hepatocito vecino y a un canalículo biliar. Si asumimos que la célula es cuboide, las dos superficies restantes, que no aparecen en el diagrama, también darían a hepatocitos contiguos y a canalículos biliares. Las superficies enfrentadas al espacio perisinusoidal son el equivalente de la superficie basal de otras células epiteliales; las superficies que dan a hepatocitos vecinos y canalículos biliares equivalen a las superficies lateral y apical, respectivamente, de otras células epiteliales.

Los peroxisomas son abundantes en los hepatocitos.

Los hepatocitos pueden presentar entre 200 y 300 **peroxisomas** por célula. Son relativamente grandes y su diámetro varía de 0,2 μm a 1,0 μm (fig. 18-11a). Los peroxisomas son un sitio importante de consumo de oxígeno y de esta manera desempeñan una función similar a la de las mitocondrias. Contienen una gran cantidad de oxidasa que genera **peróxido de hidrógeno, H2O2**. La enzima catalasa, que también se localiza dentro de los peroxisomas, degrada el peróxido de hidrógeno a oxígeno y agua. Estos tipos de reacciones intervienen en muchos procesos de desintoxicación que se producen en el hígado (p. ej. la desintoxicación del alcohol). En efecto, cerca de la mitad del etanol que se ingiere es convertido en acetaldehído por la acción de enzimas contenidas en los peroxisomas hepáticos. En los seres humanos, los peroxisomas también contienen **catalasa** y **D-aminoácido**

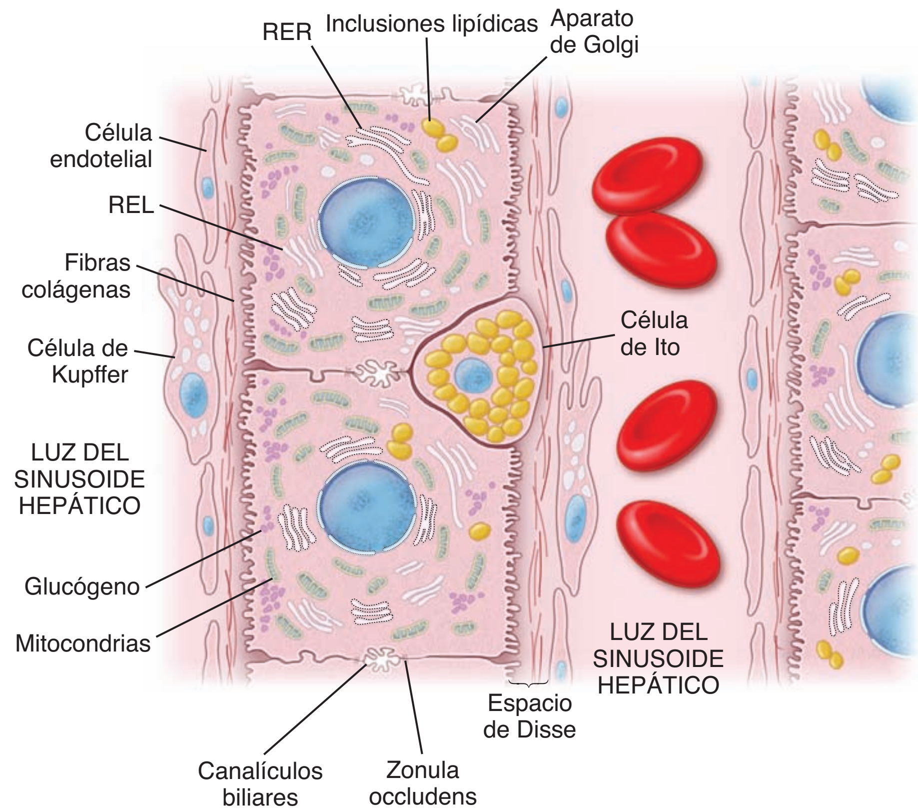
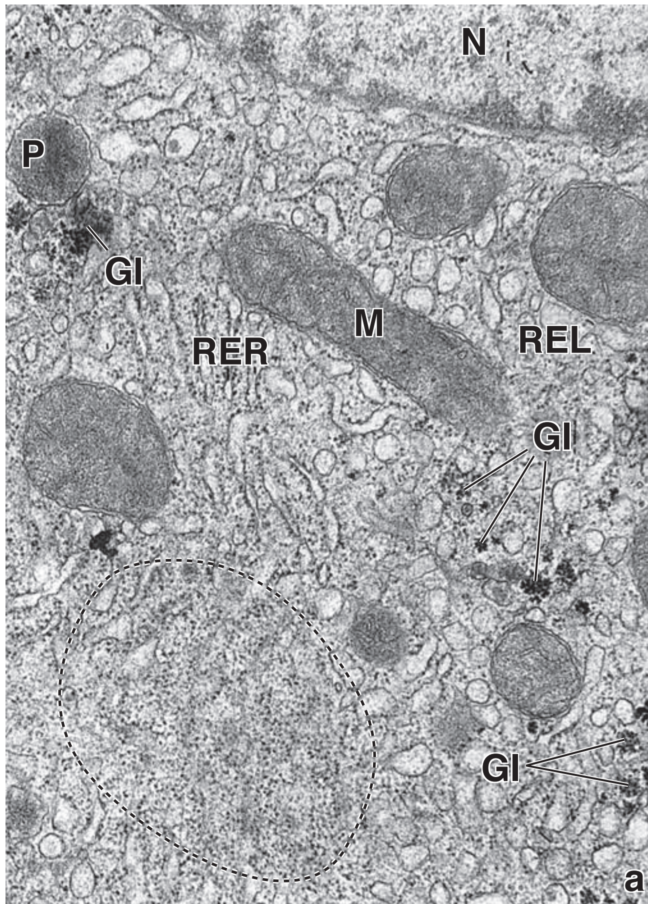


FIGURA 18-10 ▲ Diagrama esquemático de una trabécula hepatocítica interpuesta entre sinusoides hepáticos. Este diagrama muestra una trabécula hepatocítica de una célula de espesor interpuesta entre dos sinusoides. Si se supone que las células son cúbicas, dos caras de cada célula (ilustradas) enfrentarían a los sinusoides hepáticos, dos caras de cada célula (ilustradas) enfrentarían a los canalículos biliares y las otras dos caras (no ilustradas) también enfrentarían a los canalículos biliares. Se debe observar la ubicación y las características de la célula hepática estrellada (célula de Ito) llena de inclusiones citoplasmáticas que contienen vitamina A. Las fibras colágenas escasas que hay en el espacio perisinusoidal (de Disse) son producidas por las células hepáticas estrelladas (células de Ito). En ciertas situaciones patológicas, estas células pierden sus inclusiones de almacenamiento y se diferencian en miofibroblastos que sintetizan fibras colágenas y conducen a la fibrosis hepática. Cabe notar que el macrófago sinusoidal estrellado (célula de Kupffer) forma una parte integral del revestimiento sinusoidal.



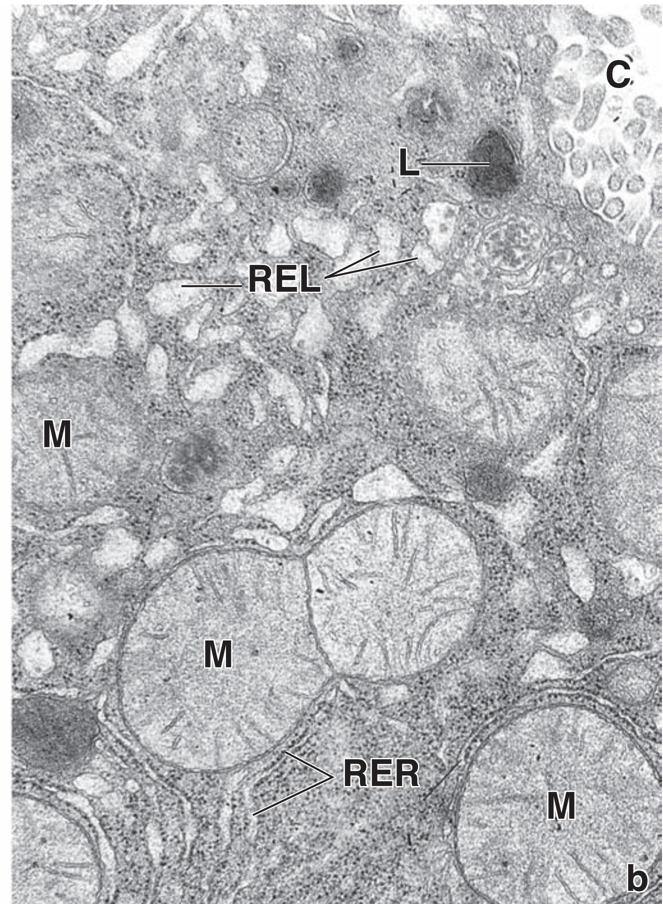


FIGURA 18-11 ▲ Microfotografías electrónicas de un hepatocito. a. En esta fotomicrografía electrónica se ven orgánulos y otras estructuras citoplasmáticas cerca del núcleo (*N*). Entre estas estructuras hay un peroxisoma (*P*), mitocondrias (*M*), inclusiones de glucógeno (*Gl*), retículo endoplásmico liso (*REL*) y retículo endoplásmico rugoso (*RER*). *Abajo, a la izquierda,* las membranas del RER se han cortado en un plano tangencial que permite ver los ribosomas (circunscritos por una *línea de puntos*) en la cara citoplasmática de la membrana. 12 000 ×. **b.** Esta fotomicrografía muestra una región del citoplasma cercana a un canalículo biliar (*C*). Incluye un lisosoma (*L*), mitocondrias (*M*), así como REL y RER. Obsérvense las microvellosidades en el canalículo biliar. 18 000 ×.

oxidasa, así como **alcohol deshidrogenasa**. Además, los peroxisomas también participan en la degradación de ácidos grasos (β-oxidación), así como en la glucogénesis y en el metabolismo de las purinas.

El REL puede ser extenso en los hepatocitos.

En los hepatocitos, el REL en puede ser extenso pero varía según la actividad metabólica (fig. 18-11b). El REL contiene enzimas que intervienen en la degradación y la conjugación de toxinas y fármacos, así como enzimas que se encargan de la síntesis del colesterol y del componente lipídico de las lipoproteínas. En situaciones en las que un hepatocito se sobrecarga de fármacos, toxinas o estimulantes metabólicos, el REL puede convertirse en el orgánulo predominante en la célula. Además de estimular la actividad del REL, ciertos fármacos y hormonas inducen la síntesis de nuevas membranas de REL y de sus enzimas asociadas. El REL sufre hipertrofia después de la administración de alcohol, fármacos (p. ej., fenobarbital, esteroides anabólicos y progesterona) y ciertos agentes quimioterapéuticos utilizados para tratar el cáncer.

La estimulación del REL por el etanol aumenta su capacidad para desintoxicar otros fármacos, ciertos carcinógenos y algunos pesticidas. Por otro lado, el metabolismo que ocurre en el REL, en realidad puede acrecentar los efectos lesivos sobre el hepatocito que ejercen algunos compuestos tóxicos, como el tetracloruro carbónico (CCl_4) y el 3,4-benzopireno.

El gran aparato de Golgi de los hepatocitos puede contener hasta 50 unidades (dictiosomas) de Golgi.

La exploración de los hepatocitos con el MET permite observar que el **aparato de Golgi** es mucho más complejo que los que se ven en los cortes histológicos de rutina. Las tinciones con metales pesados (tinción de Golgi) de cortes hepáticos gruesos provee indicios de la extensión de la red de Golgi. En los hepatocitos se encuentran hasta 50 dictiosomas de Golgi, cada una compuesto por tres a cinco cisternas muy apiladas, además de muchas vesículas grandes y pequeñas. Estas "unidades" en realidad son ramas del aparato de Golgi tortuoso que se observa en los preparados teñidos con metales pesados. Se cree que los elementos del aparato de Golgi concentrados cerca del canalículo biliar están asociados con la secreción exocrina de bilis. En cambio, las cisternas y las vesículas del Golgi cercanas a las superficies sinusoidales de la célula, contienen gránulos electrodensos de 25 nm a 80 nm de diámetro que se cree que corresponden a precursores de VLDL y otras lipoproteínas. En última instancia, estas sustancias se liberan en la sangre como parte de la función secretora endocrina de los hepatocitos. En las porciones dilatadas del REL y, a veces, en los extremos distendidos de las cisternas del RER donde se sintetizan, se observan glóbulos electrodensos similares.

Los lisosomas concentrados cerca del canalículo biliar corresponden a los cuerpos densos peribiliares que se ven en los cortes histológicos.

Los **lisosomas** hepatocíticos son tan heterogéneos que sólo pueden identificarse con certeza, incluso con el MET, por medios histoquímicos. Además de las enzimas lisosómicas normales, con el MET se identifican otros componentes:

- Gránulos de pigmentos (lipofuscina)
- Orgánulos citoplasmáticos con digestión parcial
- Figuras de mielina

Los lisosomas hepatocíticos también pueden ser un sitio de almacenamiento normal de hierro (en la forma de un complejo de ferritina) y un sitio de acumulación de hierro en ciertas enfermedades por depósito excesivo.

La cantidad de lisosomas se incrementa en una gran variedad de situaciones patológicas, que oscilan desde la estasis biliar obstructiva simple hasta la hepatitis por virus y la anemia. Sin embargo, si bien el espectro de la función hepática normal, en particular el ritmo de secreción biliar, es bastante amplio, no se producen cambios morfológicos de importancia estadística en el aparato de Golgi o en los lisosomas del citoplasma peribiliar que concuerden con el ritmo de la secreción biliar.

Árbol biliar

El **árbol biliar** es el sistema tridimensional de conductos de diámetro creciente por el que atraviesa la bilis desde los hepatocitos hacia la vesícula biliar y desde allí hasta el intestino. En el hígado de un ser humano adulto, existen más de 2 km de conductos y conductillos biliares interconectados de diferentes tamaños y formas. Estas estructuras no son sólo conductos pasivos, sino que también son capaces de modificar el flujo biliar y cambiar su composición como respuesta a la estimulación hormonal y nerviosa.

El árbol biliar tiene un revestimiento de colangiocitos, que vigilan el flujo biliar y regulan su contenido.

Los **colangiocitos** son células epiteliales que forman el revestimiento interno del árbol biliar. Cuando se examinan con el MET, los colangiocitos se identifican por su citoplasma con orgánulos escasos, las uniones herméticas que hay entre las células contiguas y la presencia de una lámina basal completa. La región apical de los colangiocitos tiene un aspecto semejante a la región apical de los hepatocitos por las microvellosidades que se proyectan en la luz. Además, cada colangiocito



FIGURA 18-12 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie luminal del conducto biliar. El conducto biliar está cubierto por células de revestimiento epitelial denominadas colangiocitos. Sus superficies apicales exhiben abundantes microvellosidades cortas que se proyectan hacia la luz del conducto biliar. Cada colangiocito posee un cilio primario largo, que detecta los cambios del flujo luminal de la bilis. Se debe notar que todos los cilios están inclinados en la misma dirección del flujo biliar. 3 600 × (gentileza de la Dra. Tetyana V. Masyuk).

contiene cilios primarios que detectan los cambios en el flujo biliar que producen alteraciones en su secreción (fig. 18-12). Los pequeños conductillos biliares tienen un revestimiento de colangiocitos pequeños, sobre de forma cúbica, pero a medida que el diámetro del conducto biliar aumenta, los colangiocitos se tornan cada vez más grandes y adquieren una forma más cilíndrica.

El canalículo biliar es un conducto pequeño formado por surcos yuxtapuestos en la superficie de los hepatocitos contiguos.

Las ramas más pequeñas del árbol biliar son **canalículos biliares** hacia los cuales los hepatocitos secretan la bilis. Los canalículos biliares forman un anillo completo alrededor de las cuatro caras de los hepatocitos hexaédricos idealizados (fig. 18-13 y lámina 66, pág. 710). Tienen un diámetro luminal aproximado de 0,5 m y están aislados del resto del compartimento intercelular por uniones herméticas, que son parte de los complejos de unión que también comprenden zonulae adherentes y desmosomas. Las microvellosidades de dos hepatocitos contiguos se extienden hacia la luz canalicular. En las membranas plasmáticas de los canalículos se detecta adenosina trifosfatasa (ATPasa) y otras fosfatasas alcalinas, lo cual indica que la secreción biliar hacia este espacio es un proceso activo. El flujo biliar es centrífugo, es decir, desde la región de la vénula hepática terminal (vena central) hacia el espacio portal (en sentido opuesto al flujo sanguíneo). Cerca del espacio portal, pero aún dentro del lobulillo, los canalículos biliares se transforman en **conductos de Hering** de trayecto corto.

Una característica distintiva del conducto de Hering es su revestimiento formado por dos tipos de células: hepatocitos y colangiocitos.

El **conducto de Hering** está revestido en parte por hepatocitos y en parte por colangiocitos de forma cúbica. Al igual que otros colangiocitos, los hepatocitos poseen microvellosidades en su superficie apical y uniones herméticas y su dominio basal se localiza sobre una lámina basal, como el resto del epitelio biliar distal. Desde el punto de vista funcional, según se ha demostrado mediante videomicroscopia, el conducto de Hering tiene una actividad contráctil que contribuye al flujo biliar unidireccional hacia el espacio portal. Debido a que el conducto de Hering es el tributario más pequeño y más proximal del árbol biliar que contiene colangiocitos, con frecuencia interviene en las mismas enfermedades que afectan la vía biliar pequeña. El trastorno funcional en la actividad contráctil, así como la lesión o la destrucción de los conductos de Hering podría contribuir a la **colestasis intrahepática** (obstrucción del flujo biliar).

El conducto de Hering actúa como un reservorio de células progenitoras hepáticas.

Debido a su ubicación en la interfaz decisiva entre los hepatocitos y los colangiocitos, se ha postulado que el **nicho de citoblastos hepáticos** se encuentra en los conductos de Hering o en sus cercanías. Esta hipótesis fue sustentada por la aparición de precursores de células hepáticas cerca de los conductos de Hering en algunos trastornos patológicos caracterizados por un daño extenso a los hepatocitos. Estas células podrían migrar y diferenciarse en hepatocitos o en células del conducto biliar. Recientemente, la reconstrucción tridimensional de las reacciones canaliculares en la necrosis hepática, indica que los colangiocitos pequeños que revisten los conductos de Hering proliferan profusamente y migran hacia el parénquima hepático. En las técnicas de tinción inmunocitoquímicas, estas células expresan marcadores duales de antígenos tanto biliares como hepatocíticos y según parece participan en la reparación del tejido hepático lesionado por los procesos patológicos crónicos. Por lo tanto, se ha llegado a la conclusión de que el conducto de Hering está compuesto por **citoblastos hepáticos** específicos o los alberga. Los estudios de laboratorio indican que en el futuro, los citoblastos hepáticos podrían finalmente ser de utilidad en el tratamiento de las enfermedades del hígado.

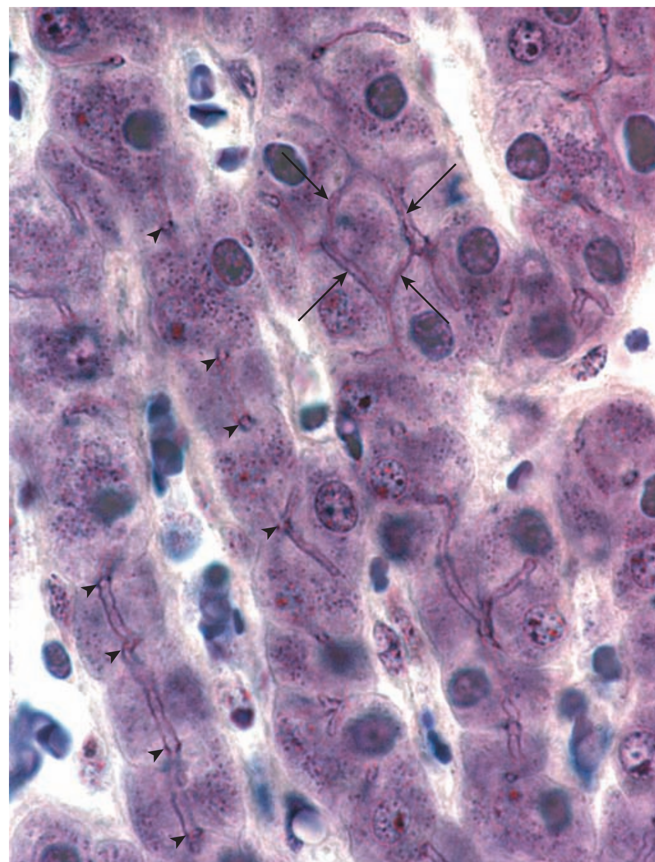


FIGURA 18-13 ▲ Fotomicrografía de canalículos biliares. En esta fotomicrografía se ven con gran aumento varios cordones hepatocíticas de una célula de espesor separadas por sinusoides hepáticos. El plano de corte en ciertas regiones es paralelo a los canalículos biliares. En este plano, los canalículos revelan su distribución en las cuatro caras de los hepatocitos (*flechas*). Las *puntas de flecha* señalan los canalículos biliares que aparecen sólo en corte transversal. 1 240 ×.

El conductillo biliar corresponde a la parte del árbol biliar que está revestida por colangiocitos en su totalidad.

La bilis del conducto de Hering continúa su flujo hacia el **conductillo biliar intrahepático** (v. fig. 18-9), el cual está revestido completamente por colangiocitos. El análisis tridimensional de cortes seriales del hígado teñidos con técnicas inmunocitoquímicas permite observar que el **conducto de Hering** suele cruzar el límite del lobulillo y convertirse en un conductillo biliar en el **espacio periportal (de Mall)**

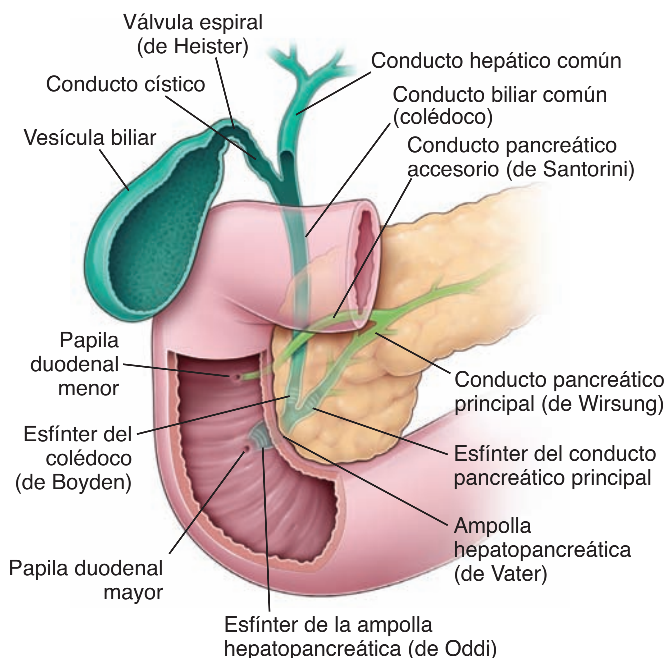


FIGURA 18-14 ▲ Diagrama que muestra la relación entre los conductos del hígado, del páncreas y de la vesícula biliar. La vesícula biliar es un saco ciego unido a un solo conducto cístico en el cual numerosos pliegues mucosos forman la válvula espiral (de Heister). El conducto cístico se une con el conducto hepático común y juntos forman el conducto biliar común (colédoco) que conduce al duodeno. En se desembocadura en el duodeno, el colédoco se une con el conducto pancreático principal para formar la ampolla hepatopancreática (de Vater), y juntos ingresan en la segunda porción del duodeno. En la región distal de estos conductos hay esfínteres. Los esfínteres del colédoco (de Boyden), del conducto pancreático principal y de la ampolla hepatopancreática (de Oddi) controlan el flujo de la bilis y de la secreción pancreática hacia el duodeno. Cuando el esfínter del colédoco se contrae, la bilis no puede pasar al duodeno, y entonces retrocede y fluye hacia la vesícula biliar, donde se concentra y se almacena.

(v. fig. 18-9). La diferencia principal entre el conducto de Hering y el conductillo biliar no es su ubicación dentro del lobulillo sino si la estructura está parcial o completamente revestida por colangiocitos.

Los conductillos biliares intrahepáticos llevan la bilis hacia los conductos hepáticos.

Los conductillos poseen un diámetro aproximado de 1,0 μm a 1,5 μm y conducen la bilis hacia los **conductos biliares interlobulillares** que forman parte de la tríada portal. El diámetro de estos conductos oscila entre 15 μm y 40 μm y los colangiocitos que los forman son cúbicos cerca de los lobulillos y se tornan cada vez más cilíndricos a medida que los conductos se acercan al hilio hepático. Las células cilíndricas presentan microvellosidades bien desarrolladas, como las de los conductos biliares extrahepáticos y la vesícula biliar. A medida que los conductos biliares adquieren un tamaño mayor, se rodean en forma progresiva de una cubierta de tejido conjuntivo denso con fibras elásticas abundantes. Conforme los conductos se aproximan al hilio, en este tejido conjuntivo aparecen células musculares lisas. Los conductos interlobulillares se unen para formar los **conductos hepáticos derecho** e **izquierdo**, los que, a su vez, se unen para formar el **conducto hepático común** a la altura del hilio (fig. 18-14).

En algunas personas, en el tejido conjuntivo que hay entre el hígado y la vesícula biliar, cerca del cuello vesicular, se hallan los **conductos de Luschka**. Estos conductos se conectan con el conducto cístico y no con la luz de la vesícula biliar. desde el punto de vista histológico son similares a los conductos biliares intrahepáticos y podrían ser restos de conductos biliares embrionarios aberrantes.

Los conductos biliares extrahepáticos llevan la bilis hacia la vesícula biliar y el duodeno.

El **conducto hepático común** tiene unos 3 cm de longitud y está revestido por células epiteliales cilíndricas altas que son muy parecidas a las de la vesícula biliar. En este conducto están representadas todas las capas del tubo digestivo (v. pág. 618), excepto la muscular de la mucosa. El **conducto cístico** conecta el conducto hepático común con la vesícula biliar y transporta bilis desde la **vesícula biliar** y hacia ella. Cuando el conducto cístico se une con conducto hepático común, el conducto fusionado se denomina **colédoco o conducto biliar común** y se extiende por unos 7 cm hacia la pared del duodeno para terminar en la **ampolla de Vater**. Un engrosamiento de la muscular externa duodenal en la ampolla constituye el **esfínter de Oddi**, que rodea los orificios del conducto biliar común y el **conducto pancreático** y actúa como válvula para regular el flujo biliar y el jugo pancreático hacia el duodeno.

El hígado del ser humano adulto secreta, en promedio, cerca de 1 l de bilis por día.

La bilis cumple dos funciones principales. Interviene en la **absorción de grasa** y es utilizada por el hígado como un vehículo para la **excreción de colesterol, bilirrubina, hierro y cobre.** La composición de la bilis y las funciones específicas de la mayoría de sus componentes se reseñan en la tabla 18-1. Como se menciona en la tabla, muchos componentes de la bilis se reciclan a través de la circulación portal.

- Alrededor del 90 % de las **sales biliares**, un componente de la bilis, se reabsorbe en el intestino y regresa al hígado con la sangre de la vena porta. Luego, los hepatocitos reabsorben las sales biliares y vuelven a secretarlas. Los hepatocitos también sintetizan nuevas sales biliares para reemplazar a las que se pierden.
- El **colesterol** y el fosfolípido **lecitina**, así como la mayoría de los **electrolitos** y el agua que llegan al intestino con la bilis, también se reabsorben y se reciclan.

El **glucurónido de bilirrubina**, el producto desintoxicado final de la degradación de la hemoglobina, no se recicla. Se excreta con las heces, a las que les confiere su color. Una falla en la absorción de la bilirrubina o la incapacidad de conjugarla o de secretar glucurónido puede causar **icterícia**.

El **flujo biliar** desde el hígado es regulado por mecanismos hormonales y nerviosos. La velocidad del flujo sanguíneo hacia el hígado y la concentración de sales biliares en la sangre ejercen efectos reguladores sobre el flujo biliar. El flujo biliar se incrementa cuando las hormonas como la colecistocinina (CCK), la gastrina y la motilina son liberadas por las células enteroendocrinas durante la digestión. Las hormonas

esteroides (p. ej., estrógeno durante el embarazo) disminuyen la secreción biliar hepática. Además, la estimulación parasimpática aumenta el flujo biliar al estimular la contracción de la vesícula biliar y la relajación del esfínter de Oddi. La bilis que abandona el hígado a través del conducto hepático común fluye a hacia la vesícula biliar través del conducto cístico. Después de su estimulación, la vesícula biliar se contrae en forma constante y envía la bilis hacia el duodeno a través del colédoco

El hígado posee inervación simpática y parasimpática.

El hígado (y la vesícula biliar) recibe nervios desde las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo. Los nervios ingresan por el hilio y se ramifican por todo el hígado siguiendo los espacios portales, junto con los miembros de la tríada portal. Las **fibras simpáticas** inervan los vasos sanguíneos y el incremento de la estimulación de este sistema produce un aumento de la resistencia vascular, una disminución del volumen sanguíneo hepático y un rápido incremento de las concentraciones séricas de glucosa (glucemia). Se cree que las **fibras parasimpáticas** inervan los conductos de gran calibre (los que contienen músculo liso en sus paredes) y quizás también los vasos sanguíneos; su estimulación promueve la captación de glucosa y su utilización. Cerca del hilio suelen hallarse los somas de las neuronas parasimpáticas.



VESÍCULA BILIAR

La **vesícula biliar** un saco distensible con forma de pera que en los seres humanos contiene un volumen de alrededor de 50 ml de bilis (v. fig. 18-14). Está adherida a la superficie visceral del hígado. La vesícula biliar es un derivado secundario del intestino embrionario, porque se origina como una evaginación del conducto biliar primitivo que comunica el hígado embrionario con el intestino en desarrollo.

La vesícula biliar concentra y almacena la bilis.

La vesícula biliar es un saco ciego se continúa, desde su región denominada cuello, con el conducto cístico. A través de este conducto, recibe bilis diluida desde el conducto hepático. La vesícula biliar puede almacenar la bilis entrante y extraerle cerca del 90 % del agua que contiene, lo cual produce un incremento de hasta 10 veces en la concentración de sales biliares, colesterol y bilirrubina. Las hormonas secretadas por las células enteroendócrinas del intestino delgado, en respuesta

FIGURA 18-15 ▲ Fotomicrografía de la pared de la vesicular biliar. La mucosa de la vesícula biliar consiste un revestimiento de células epiteliales simples cilíndricas y una lámina propia de tejido conjuntivo laxo, que normalmente contiene abundantes invaginaciones o recesos profundos en la mucosa. Debajo de esta capa hay un estrato bastante grueso, la muscular externa. No hay muscular de la mucosa ni submucosa. Los haces de músculo liso de la muscular externa están orientados en forma aleatoria. Por fuera del músculo se encuentra una adventicia que contiene tejido adiposo y vasos sanguíneos. La porción de la vesícula biliar que no está adherida al hígado tiene una capa serosa típica en lugar de adventicia. 175 ×.

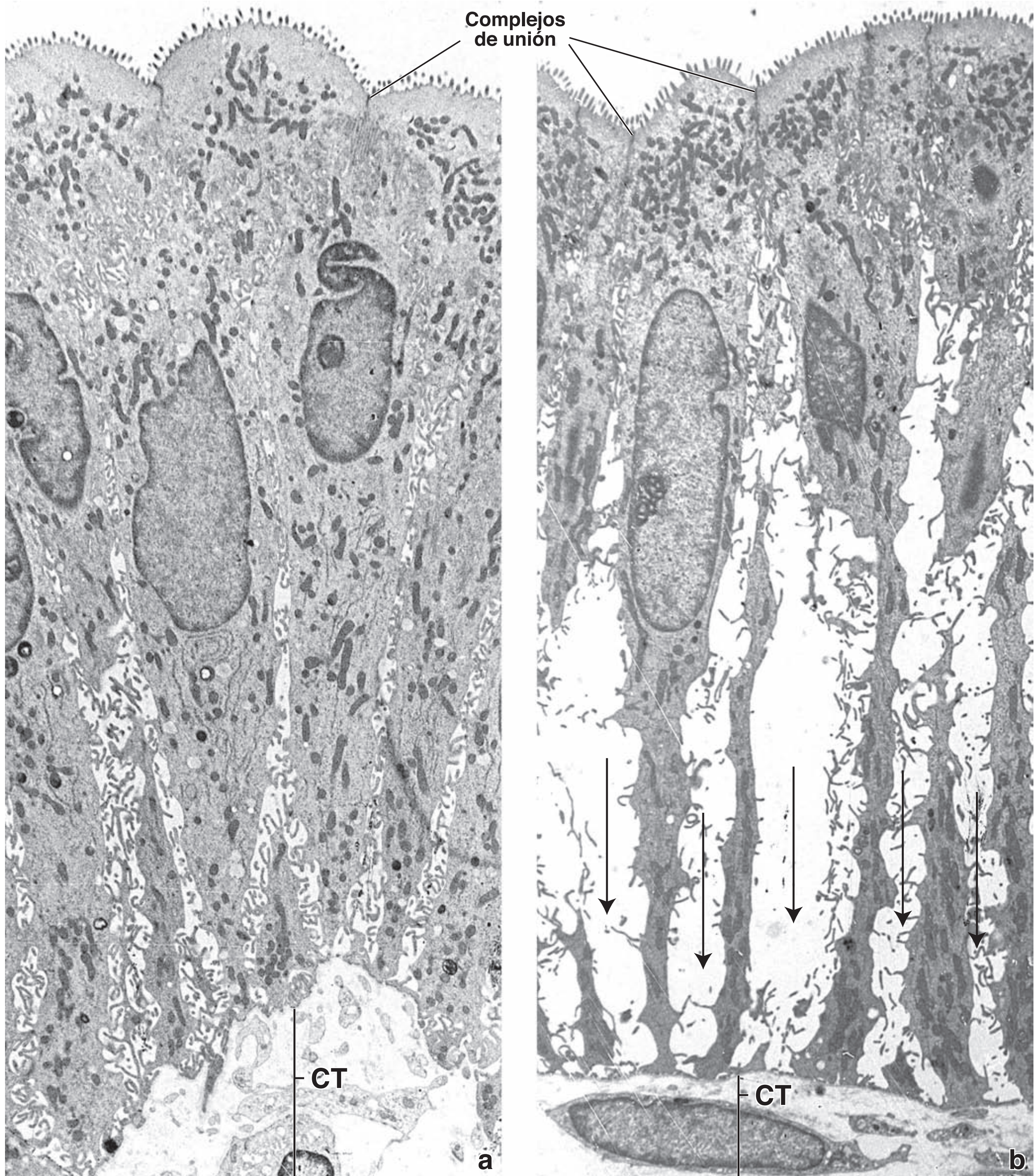


FIGURA 18-16 ▲ Fotomicrografía electrónica del epitelio de la vesícula biliar. a. Las células cilíndricas altas muestran las características típicas de las células absortivas, con microvellosidades en su superficie apical, un complejo de unión apical que separa la luz vesicular del espacio intercelular lateral y abundantes mitocondrias en la región apical de la célula. 3 000 ×. **b.** Durante el transporte activo de líquidos, se bombea sal desde el citoplasma hacia el espacio intercelular y la sal es seguida por el agua. Entonces, desde la luz se difunden la sal y el agua hacia la célula. A medida que este proceso continúa, el espacio intercelular se distiende mucho (*flechas*). El líquido se desplaza desde el espacio intercelular dilatado (*flechas*) a través de la lámina basal hacia el tejido conjuntivo subyacente (*CT*) y después hacia los vasos sanguíneos. El aumento del tamaño del espacio intercelular lateral durante el transporte activo de líquidos se ve con el microscopio óptico. 3 000 ×.

a la presencia de grasa en el duodeno proximal, estimula las contracciones de músculo liso de la vesícula biliar. Como consecuencia de estas contracciones, la bilis concentrada se expulsa hacia el colédoco, que la conduce hasta el duodeno.

La mucosa de la vesícula biliar presenta varias características distintivas.

La vesícula biliar vacía o con llenado parcial posee muchos **pliegues de la mucosa** profundos (fig. 18-15). La superficie de la mucosa está compuesta por **epitelio cilíndrico simple** (fig. 18-16). Las células epiteliales altas (colangiocitos) exhiben las siguientes características:

- Numerosas **microvellosidades** apicales cortas y poco desarrolladas
- **Complejos de unión** apicales que unen células contiguas y forman una barrera entre la luz y el compartimento intercelular
- Concentraciones de **mitocondrias** localizadas en el citoplasma apical y basal
- **Pliegues laterales** complejos.

Estas células se parecen mucho a las células absortivas del intestino.

Ambas células comparten las características mencionadas, así como la ubicación de la ATPasa activada por Na^+/K^+ en sus membranas plasmáticas laterales y en las vesículas de secreción con contenido de glucoproteínas en su citoplasma apical.

La **lámina propia** de la mucosa está particularmente bien provista de capilares fenestrados y pequeñas vénulas, pero no posee vasos linfáticos. Esta capa también es muy celular y contiene una gran cantidad de linfocitos y plasmocitos. Las características de la lámina propia son semejantes a las del colon, otro órgano especializado en la absorción de electrolitos y agua.

En la lámina propia de la vesícula biliar humana normal a veces hay **glándulas mucosecretoras**, en especial cerca del cuello del órgano, pero son más comunes en las vesículas biliares inflamadas. En estas glándulas también hay células de aspecto idéntico a las células enteroendocrinas del intestino.

La pared de la vesícula biliar carece de muscular de la mucosa y de submucosa.

Por fuera de la lamina propia se encuentra una **muscular externa** que presenta abundantes fibras colágenas y elásticas entre los haces de células musculares lisas. A pesar de su origen en un divertículo derivado del intestino anterior, la vesícula biliar no presenta una muscular de la mucosa o una submucosa. Los haces musculares lisos están orientados de algún modo aleatorio, a diferencia de la organización en capas el intestino. La contracción del músculo liso reduce el volumen vesicular, que fuerza la salida de su contenido hacia el conducto cístico.

Por fuera de la muscular externa hay una capa gruesa de tejido conjuntivo denso (v. fig. 18-15). Esta capa contiene vasos sanguíneos de gran calibre, una red linfática extensa y nervios autónomos que inervan la muscular externa y los vasos sanguíneos (en la pared del conducto cístico se encuentran somas de las neuronas parasimpáticas). El tejido conjuntivo también contiene abundantes fibras elásticas y tejido adiposo. La capa de tejido donde la vesícula biliar se adhiere al parénquima hepático, se conoce como **adventicia**. La superficie no adherida está cubierta por una **serosa** o peritoneo visceral, que consiste en una capa de mesotelio y una capa delgada de tejido conectivo laxo.

Además, los divertículos profundos de la mucosa, denominados **senos de Rokitansky-Aschoff**, a veces se extienden a través de la muscular externa (fig. 18-17 y lámina 67, pág. 712). Se cree que son un presagio de alteraciones patológicas y que se desarrollan como resultado de la hiperplasia (crecimiento excesivo de las células) y la herniación de las células epiteliales a través de la muscular externa. Asimismo, en estos senos pueden acumularse bacterias causantes de inflamación crónica, lo cual es un factor de riesgo para la formación de cálculos biliares.

La concentración de la bilis requiere el transporte acoplado de sales y agua.

Las células epiteliales de la vesícula biliar **transportan activamente Na^+, Cl^- y $HCO3^-$** desde el citoplasma hacia el compartimento intercelular del epitelio. La ATPasa se localiza en las membranas plasmáticas laterales de las células epiteliales. Este mecanismo de transporte activo en esencia es idéntico al descrito en el capítulo 17 para los enterocitos del intestino delgado y las células absortivas del colon. Las



FIGURA 18-17 ▲ Fotomicrografía de los senos de Rokitansky-Aschoff en la pared de la vesícula biliar. Esta fotomicrografía muestra las invaginaciones profundas de la mucosa que se extienden hacia la muscular externa. Estas invaginaciones reciben el nombre de senos de Rokitansky-Aschoff. 120 ×.

células epiteliales de la vesícula biliar también expresan dos tipos de **conductos acuosos de acuaporina** (AQP1 y AQP8), proteínas integrales de la membrana que facilitan el movimiento pasivo rápido del agua (v. cap. 20, cuadro 20-5). La presencia de conductos acuosos en las membranas plasmáticas apical y basolateral de las células epiteliales de la vesícula biliar indica que podrían intervenir en la absorción y secreción del agua.

El transporte activo de Na^{+}, Cl^{-} y $HCO3^{-}$ a través de la membrana plasmática lateral hacia el compartimiento intercelular (paracelular) hace que aumente la concentración de electrolitos en el espacio intercelular. El incremento de la concentración de electrolitos crea un gradiente osmótico entre el espacio intercelular y el citoplasma, y entre el espacio intercelular y la luz del órgano. El agua se desplaza desde el citoplasma y desde la luz hacia el espacio intercelular debido al gradiente osmótico (es decir se desplaza a favor de su gradiente de concentración; v. fig. 18-16b). Si bien el espacio intercelular puede distenderse hasta un grado que con frecuencia es visible con el microscopio óptico, esta capacidad es limitada. El desplazamiento de electrolitos y agua hacia el espacio crea una presión hidrostática, que fuerza la salida de un líquido casi isotónico del compartimento intercelular hacia el tejido conjuntivo subepitelial (lámina propia). El líquido que ingresa en la lámina propia pasa con rapidez hacia los abundantes capilares fenestrados y las vénulas que subyacen muy cerca del epitelio. Los estudios de transporte de líquido en la vesícula biliar fueron los primeros en demostrar el papel esencial del compartimento intercelular en el transporte transepitelial de un líquido isotónico desde la luz hacia los vasos. Por lo tanto, la modificación final de la bilis es principalmente el resultado del transporte activo de Na^{+}, Cl^{-} y $HCO3^{-}$ y del transporte pasivo de agua, mediado por acuaporina, a través de la membrana plasmática de las células epiteliales de la vesícula biliar.

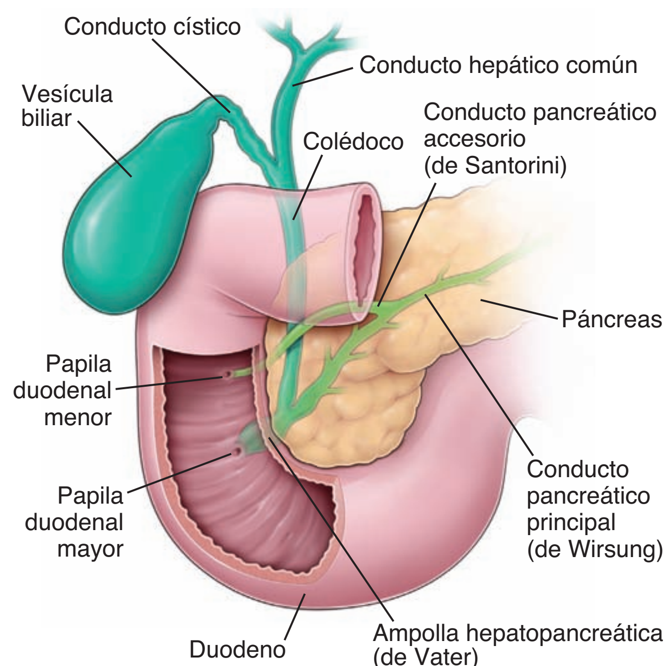


FIGURA 18-18 ▲ Diagrama del páncreas, el duodeno y los conductos excretores asociados. El conducto pancreático principal (of Wirsung) atraviesa toda la longitud del páncreas y entra en el duodeno después de unirse al colédoco. Normalmente hay un conducto pancreático accesorio (de Santorini), como se ilustra aquí, que desemboca en el duodeno a la altura de la papila duodenal menor separada. El sitio donde desembocan el colédoco y el conducto pancreático principal normalmente está marcado por la papila duodenal mayor, que es visible sobre la superficie interna del duodeno.



PÁNCREAS

Generalidades

El **páncreas** es una glándula alargada en la que se describe una cabeza, un cuerpo y una cola. La **cabeza** es una porción expandida que se ubica en la curva con forma de C del duodeno (fig. 18-18). Está unida al duodeno mediante tejido conjuntivo. El **cuerpo** del páncreas, de ubicación central, atraviesa la línea media del cuerpo humano y la **cola** se extiende hacia el hilio del bazo. El **conducto pancreático (de Wirsung)** recorre toda la longitud de la glándula y desemboca en el duodeno a la altura de la **ampolla hepatopancreática (de Vater)**, a través de la cual también se introducen en el duodeno el colédoco y la vesícula biliar. El **esfínter hepatopancreático (de Oddi)** rodea a la ampolla y no sólo regula el flujo de la bilis y del jugo pancreático hacia el duodeno sino que también impide el reflujo de los contenidos intestinales hacia el conducto pancreático. En algunas personas, está presente un **conducto pancreático accesorio (de Santorini)**, que es un vestigio del origen del páncreas a partir de dos primordios endodérmicos embrionarios que se evaginan del intestino anterior

Una capa delgada de tejido conjuntivo laxo forma una cápsula alrededor de la glándula. Desde esta cápsula, el tabique se extiende hacia la glándula, dividiéndola en lobulillos mal definidos. Dentro de los lobulillos, un estroma de tejido conjuntivo laxo rodea las unidades parenquimáticas. Entre los lobulillos, cantidades abundantes de tejido conjuntivo rodean los grandes conductos, vasos sanguíneos y nervios. Además, en el tejido conjuntivo que rodea el conducto pancreático, existen glándulas mucosas pequeñas que drenan en el conducto.

El páncreas es una glándula exocrina y endocrina.

A diferencia del hígado, en el cual las funciones exocrinas y secretoras (endocrinas) se realizan en la misma célula, la función doble del páncreas está repartida en dos componentes estructuralmente distintos.

- El **componente exocrino** sintetiza y secreta enzimas hacia el duodeno que son indispensables para la digestión en el intestino.
- El **componente endocrino** sintetiza las hormonas **insulina** y **glucagón** y las secreta hacia la sangre. Estas hormonas regulan el metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas en el organismo.

El componente exocrino se encuentra en toda la glándula; dentro del páncreas exocrino, se encuentran dispersos cúmulos celulares bien definidos denominados **islotes de Langerhans** que constituyen el componente endocrino.

Páncreas exocrino

El páncreas exocrino es una glándula serosa.

El **páncreas exocrino** es muy parecido a la glándula parótida, con la que puede ser confundido. Las unidades de se-

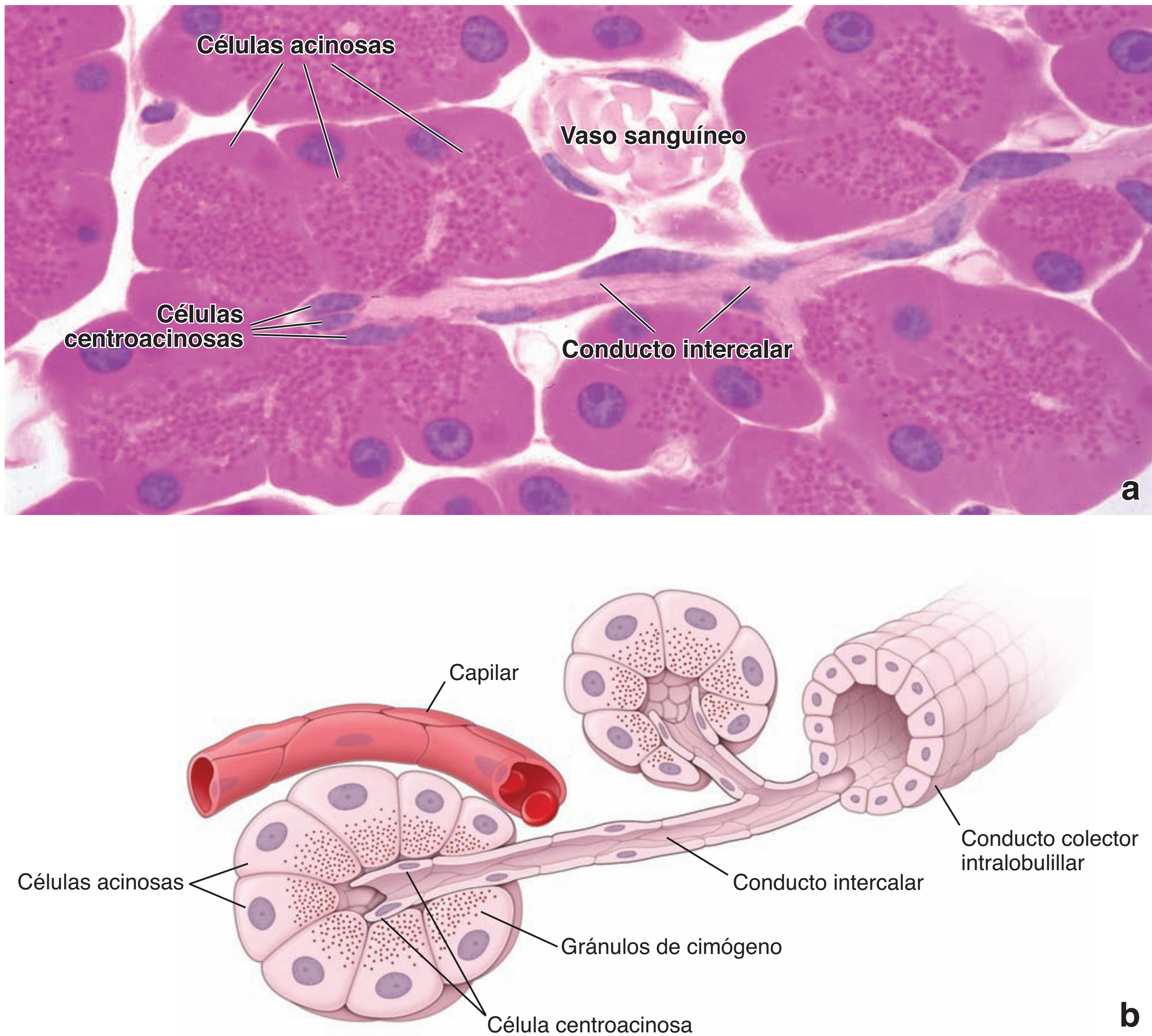


FIGURA 18-19 ▲ El ácino pancreático y su sistema de conductos excretores. a. En esta fotomicrografía de un corte fino de material incluido en plástico y teñido con H&E, puede observarse el inicio de un conducto intercalar dentro de un ácino pancreático. Las células que forman el conducto dentro del ácino son las células centroacinosas. En el citoplasma apical de las células parenquimáticas se pueden observar claramente gránulos de cimógeno eosinófilo. 860×. **b.** En este diagrama esquemático se observa el comienzo del conducto intercalar. Nótese la ubicación y las formas de las células centroacinosas dentro del ácino. Constituyen el revestimiento epitelial inicial del conducto intercalar, que drena en un conducto colector intralobulillar.

creción (adenómeros) son de forma acinosa o tubuloacinosa y están formadas por un epitelio simple de células serosas piramidales (fig. 18-19a y lámina 68, pág. 714). Las células poseen una superficie libre (luminal) angosta y una superficie basal ancha. El tejido conjuntivo periacinoso es mínimo.

Las células secretoras serosas del ácino producen precursores enzimáticos digestivos secretados por el páncreas. Los **ácinos pancreáticos** son singulares entre los ácinos glandulares porque el conducto inicial que parte desde el ácino, el **conducto intercalar**, en realidad comienza dentro del adenómero mismo (fig. 18-19b y 18-20). Las células del conducto ubicadas dentro del ácino son conocidas como **células centroacinosas**.

Las células acinosas se caracterizan por presentar una basofilia bien definida en el citoplasma basal y **gránulos de cimógeno** acidófilos en el citoplasma apical (v. fig. 18-19a y 18-20). Los gránulos de cimógeno son más abundantes en el páncreas de las personas que están en ayuno. Las células centroacinosas planas carecen de ergatoplasma y de gránulos de secreción (v. fig. 18-20); por lo que se tiñen muy pálidamente con la eosina. Esta tinción débil sirve para identificarlas en los cortes histológicos de rutina.

Los gránulos de cimógeno contienen una gran variedad de enzimas digestivas en una forma inactiva.

Las **enzimas pancreáticas** pueden digerir la mayor parte de las sustancias alimenticias. A continuación se enumeran las enzimas inactivas, o proenzimas, contenidas en los gránulos de cimógeno pancreático, junto con las sustancias especificas que digieren una vez activadas.

- **Endopeptidasas proteolíticas** (tripsinógeno, quimiotripsinógeno) y **exopeptidasas proteolíticas** (procarboxipeptidasa, proaminopeptidasa) que digieren proteínas por escisión de sus enlaces peptídicos internos (endopeptidasas) o de los aminoácidos de los extremos carboxiloterminal o aminoterminal del péptido.

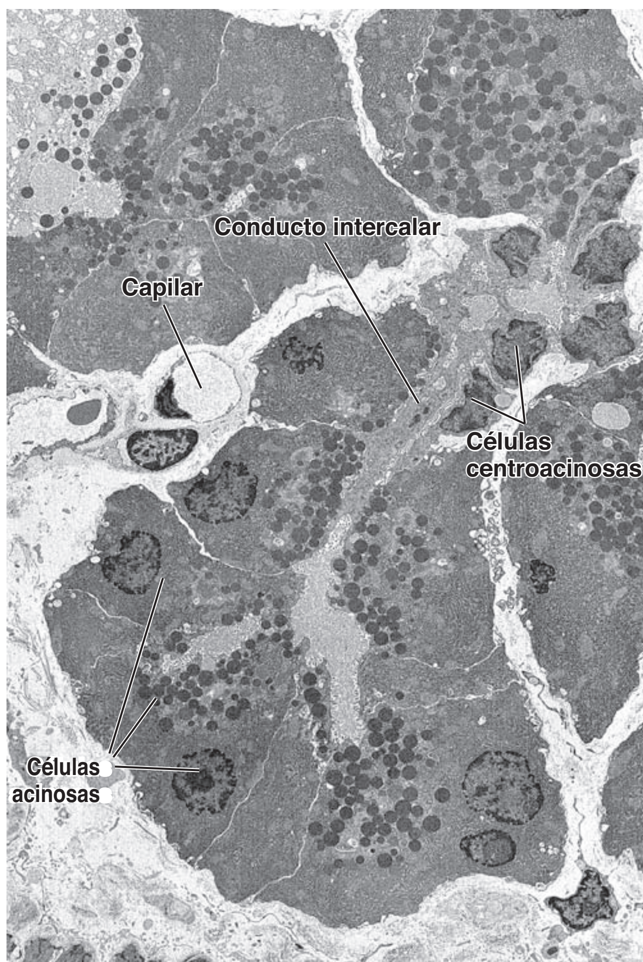


FIGURA 18-20 ▲ Fotomicrografía electrónica del ácino pancreático y del conducto intercalar. Obsérvese que el ácino pancreático está formado por células acinosas de forma piramidal. Su región basal contiene el núcleo rodeado por un RER extenso y el aparato de Golgi. La región apical exhibe gránulos de cimógeno bien conservados. En esta fotomicrografía electrónica se ve el origen del conducto intercalar revestido por células centroacinosas. 5 800 × (gentileza del Dr. Holger Jastrow).

- **Enzimas amiolíticas** (α-amilasa) que digieren los hidratos de carbono al romper los enlaces glucosídicos de los polímeros de la glucosa.
- **Lipasas** que digieren lípidos por escisión de los enlaces éster de los triglicéridos para producir ácidos grasos libres.
- **Enzimas nucleolíticas** (desoxirribonucleasa y ribonucleasa) que digieren ácidos nucleicos para producir mononucleótidos.

Las enzimas **digestivas pancreáticas** se activan sólo después de alcanzar la luz del intestino delgado. Al principio, la actividad proteolítica de las enzimas **enterocinasas** en el glucocáliz de las microvellosidades de las células absortivas intestinales, convierte el tripsinógeno en **tripsina**, una enzima proteolítica poderosa. La tripsina luego cataliza la conversión de otras enzimas inactivas así como la digestión de proteinas en el quimo.

Con el MET, se observa que la basofilia citoplasmática de las células acinosas pancreáticas corresponde a un extenso conjunto ordenado de RER y ribosomas libres. La presencia de estos numerosos orgánulos concuerda con el alto grado de actividad de síntesis proteica de las células acinosas (fig. 18-21). En el citoplasma apical hay un aparato de Golgi bien desarrollado, que participa en la concentración y en el envasado de los productos de secreción. Las mitocondrias son pequeñas y, si bien están en toda la célula, se ven concentradas entre las cisternas del RER. Las células acinosas están unidas entre sí por **complejos de unión** en sus polos apicales y de esta manera forman una luz aislada hacia la cual se extienden microvellosidades pequeñas desde la superficie celular apical y se liberan los gránulos de cimógeno por exocitosis.

Sistema de conductos del páncreas exocrino

Las células centroacinosas (v. fig. 18-19a y 18-20) están en el inicio del sistema de conductos del páncreas exocrino. Presentan un núcleo central aplanado y un citoplasma adelgazado, característico de las células escamosas.

Las células centroacinosas son células del conducto intercalar situadas dentro del ácino.

Las **células centroacinosas** se continúan con las células del conducto intercalar corto que se ubica por fuera del ácino. La unidad estructural del ácino y las células centroacinosas se parecen a un pequeño globo (el ácino) contra el cual se hubiese empujado un tubo (el conducto intercalar). Los **conductos intercalares** son cortos y drenan en conductos colectores intralobulillares. En el páncreas no hay conductos estriados (secretores).

La compleja red ramificada de conductos intralobulillares desembocan en los grandes **conductos interlobulillares**, que están revestidos de epitelio cilíndrico bajo en el cual pueden encontrarse células enteroendocrinas y, a veces, células caliciformes. Los conductos interlobulillares, a su vez, desembocan directamente en el conducto pancreático principal, que atraviesa toda la glándula en forma paralela a su eje longitudinal y le otorga a esta porción del sistema de conductos un aspecto de espinazo de pescado (v. fig. 18-18). En la cabeza del páncreas se origina un segundo conducto grande, el conducto pancreático accesorio.

Los conductos intercalares añaden bicarbonato y agua a la secreción exocrina.

El páncreas secreta cerca de 1l de líquido por día, casi el mismo volumen inicial de la secreción hepática biliar. Mientras que la bilis se concentra en la vesícula biliar, todo el volumen de la secreción pancreática se entrega al duodeno. Si bien los ácinos secretan un pequeño volumen de líquido con proteínas abundantes, las **células del conducto intercalar** secretan un gran volumen de líquido rico en sodio y bicarbonato. El bicarbonato sirve para neutralizar la acidez del quimo que entra en el duodeno desde el estómago y para establecer el pH óptimo para la actividad de las principales enzimas pancreáticas.

La secreción exocrina pancreática está sometida a un control hormonal y nervioso.

Dos hormonas secretadas por las células enteroendocrinas del duodeno, la **secretina** y la **colecistocinina (CCK)**, son los reguladores principales del páncreas exocrino (v. tabla 17-1,

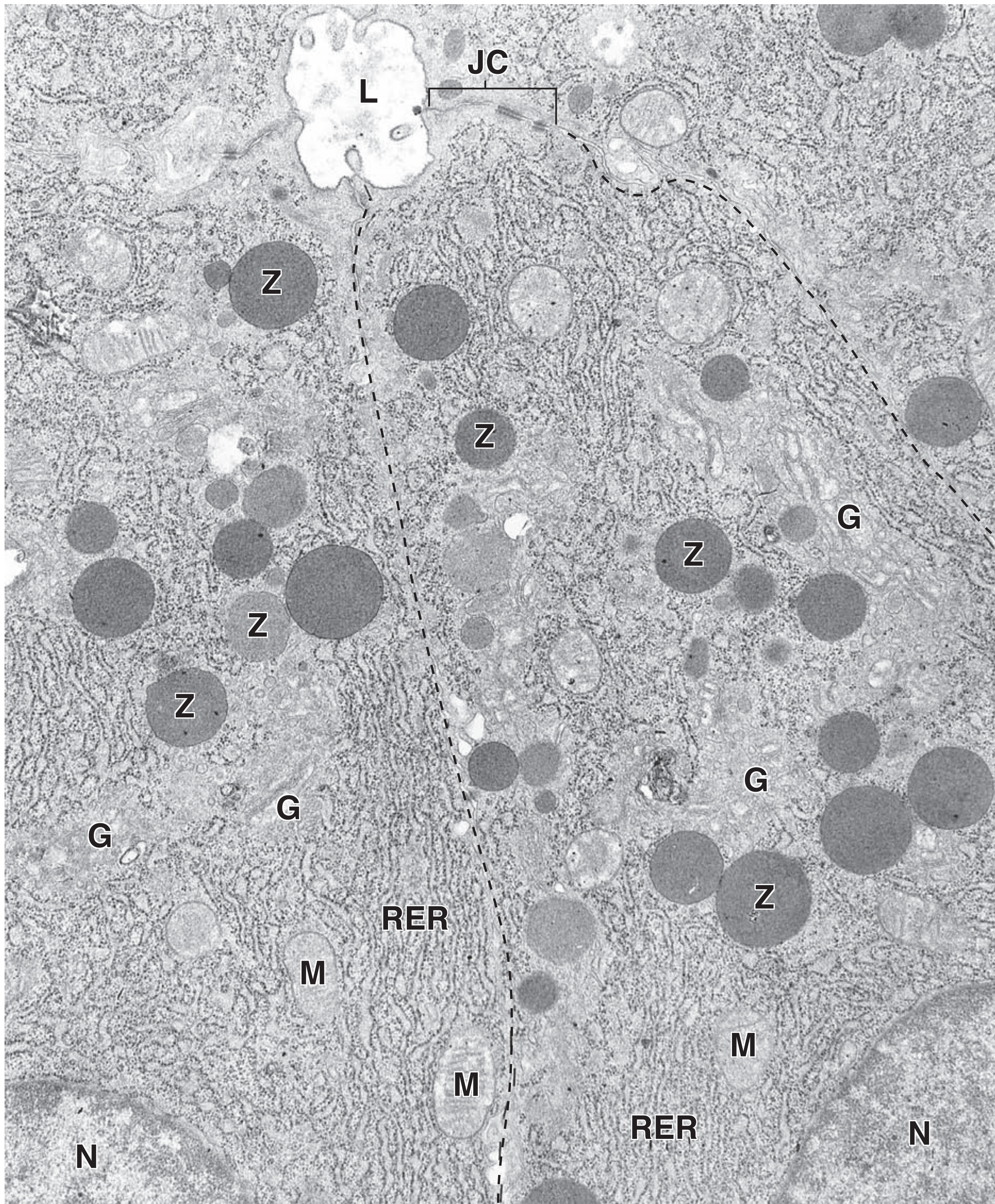


FIGURA 18-21 ▲ Fotomicrografía electrónica del citoplasma apical de varias células pancreáticas acinosas. Una célula pancreática acinosa está circunscrita por la *línea de puntos*. Los núcleos (*N*) de las células contiguas se ven *abajo* a la *izquierda* y a la *derecha* de la fotomicrografía electrónica. El citoplasma apical contiene un extenso retículo endoplásmico rugoso (*RER*), mitocondrias (*M*), gránulos secretores con contenido de cimógeno (*Z*) y siluetas de Golgi (*G*). La superficie apical da a una luz (*L*) en la cual se liberan los gránulos de cimógeno. Se señala un complejo de unión (*JC*) cerca de la luz. 20 000 ×.

pág. 631). La entrada del quimo ácido en el duodeno estimula la liberación de estas hormonas en la sangre:

- La **secretina** es una hormona polipeptídica (27 residuos de aminoácidos) que estimula las células de los conductos para secretar un gran volumen de líquido con una alta concentración de HCO_3^- pero sin ningún contenido enzimático o con muy pocas enzimas.
- La **colecistocinina (CCK)** es una hormona polipeptídica (33 residuos de aminoácidos) que determina que las células acinosas secreten sus proenzimas.

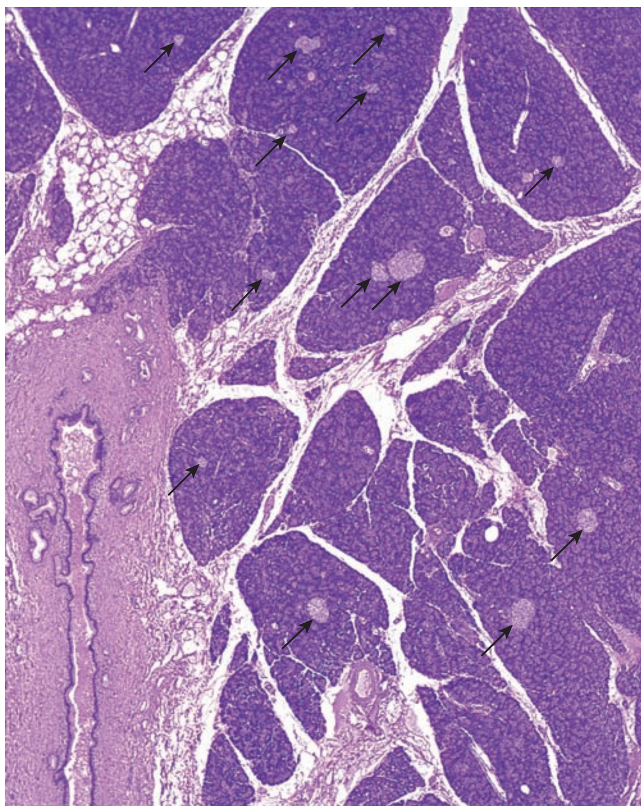


FIGURA 18-22 ▲ **Fotomicrografía del páncreas.** En este corte teñido con H&E se ven varios lobulillos pancreáticos separados por tabiques de tejido conjuntivo que son continuos con la cápsula delgada que rodea la glándula. Los lobulillos pancreáticos consisten principalmente en ácinos exocrinos y sus sistemas de conductos intralobulillares. La mayoría de los lobulillos muestran pequeñas siluetas redondeadas pálidas, que corresponden a los islotes de Langerhans (*flechas*). Junto a los lobulillos, *abajo a la izquierda,* hay un conducto interlobulillar grande que pertenece al páncreas exocrino. 25 ×.

La acción coordinada de las dos hormonas causa la secreción de un gran volumen de líquido alcalino con enzimas abundantes hacia el duodeno. Además de las influencias hormonales, el páncreas también recibe inervación autónoma. Las fibras nerviosas simpáticas intervienen en la regulación del flujo sanguíneo pancreático. Las fibras parasimpáticas estimulan la actividad de las células acinosas y de las células centroacinosas. Los somas neuronales que a veces se observan en el páncreas, pertenecen a las neuronas posganglionares parasimpáticas.

Páncreas endocrino

El páncreas endocrino es un órgano difuso que secreta hormonas que regulan la concentración de glucosa en la sangre.

Los **islotes de Langerhans**, el **componente endocrino** del páncreas, están dispersos por todo el órgano en la forma de grupos celulares de tamaño variable (fig. 18-22). Se estima que entre 1 y 3 millones de islotes constituyen entre el 1% y el 2 % del volumen del páncreas humano y que son más abundantes en la cola. Los islotes individuales pueden contener sólo unas pocas células o varios centenares de ellas (lámina 68, pág. 714). Sus células poligonales están dispuestas en cordones irregulares cortos, que están rodeados con una red profusa de capilares fenestrados. Las células endocrinas definitivas de los islotes se desarrollan entre la novena y la duodécima semanas de gestación.

En los cortes teñidos con H&E, los islotes de Langerhans aparecen como cúmulos de células pálidas rodeados por ácinos pancreáticos que se tiñen con más intensidad. En los preparados de rutina, no es práctico intentar la identificación de los diversos tipos de células que hay en los islotes (fig. 18-23). Sin embargo, después de la fijación en Zenker-formol y de la tinción con el método de Mallory-Azan, es posible identificar tres tipos celulares principales, designados **células A (alfa)**, **B (beta)** y **D (delta)** (tabla 18-2). Con este método, las células A se tiñen de rojo, las células B de pardo anaranjado y las células D de azul. Alrededor del 5 % de las células parece que no se tiñen con este procedimiento. El MET permite la identificación de los principales tipos celulares por el tamaño y la densidad de sus gránulos de secreción. La diferente disposición de las células en los islotes de Langerhans también puede demostrarse con el uso del método de inmunofluorescencia (fig. 18-24).

Las células de los islotes, salvo las B, son equivalentes de las células enteroendocrinas de la mucosa gastrointestinal.

Además de los tres principales tipos de células insulares, se han identificado tres tipos de células insulares menores mediante el uso del MET en combinación con la inmunocitoquímica (tabla 18-3). Cada tipo celular puede correlacionarse con una hormona específica, y cada uno tiene una ubicación determinada en el islote.

Las **células B** constituyen entre el 60 % y el 70 % del total de células insulares en los seres humanos y, en general, se localizan en su porción central. Estas células secretan **insulina** (v. tabla 18-2). Las células B contienen abundantes gránulos de secreción de unos 300 nm de diámetro con un centro poliédrico denso y una matriz pálida. Se cree que el centro poliédrico es insulina cristalizada.

Las **células A** constituyen entre el 15% y el 20% de la población insular en los seres humanos y, en general, se localizan en la periferia de los islotes. Estas células secretan **glucagón** (v. tabla18-2). Las células A contienen gránulos de secreción de unos 250 nm de diámetro que son más uniformes en tamaño y se encuentran más juntos en el citoplasma que los gránulos de las células B. El gránulo es el sitio del glucagón almacenado (fig. 18-25).

Las **células D** constituyen entre el 5 % y el 10 % del tejido pancreático endocrino total y también se localizan en la periferia en los islotes. Las células D secretan **somatostatina**, la cual está contenida en los gránulos de secreción que son más grandes que los de las células A y B (de 300 nm a 350 nm) y contienen material de densidad electrónica baja o mediana (v. fig. 18-25).

Las **células insulares menores** constituyen cerca del 5 % del tejido tisular y pueden corresponder a las células pálidas observadas después de la tinción con Mallory- Azan. Sus características y funciones se resumen en la tabla 18-3.

Ciertos datos indican que algunas células pueden secretar más de una hormona. La tinción inmunocitoquímica ha permitido verificar la presencia de varias hormonas, además del glucagón, en el citoplasma de las células A. Éstas incluyen

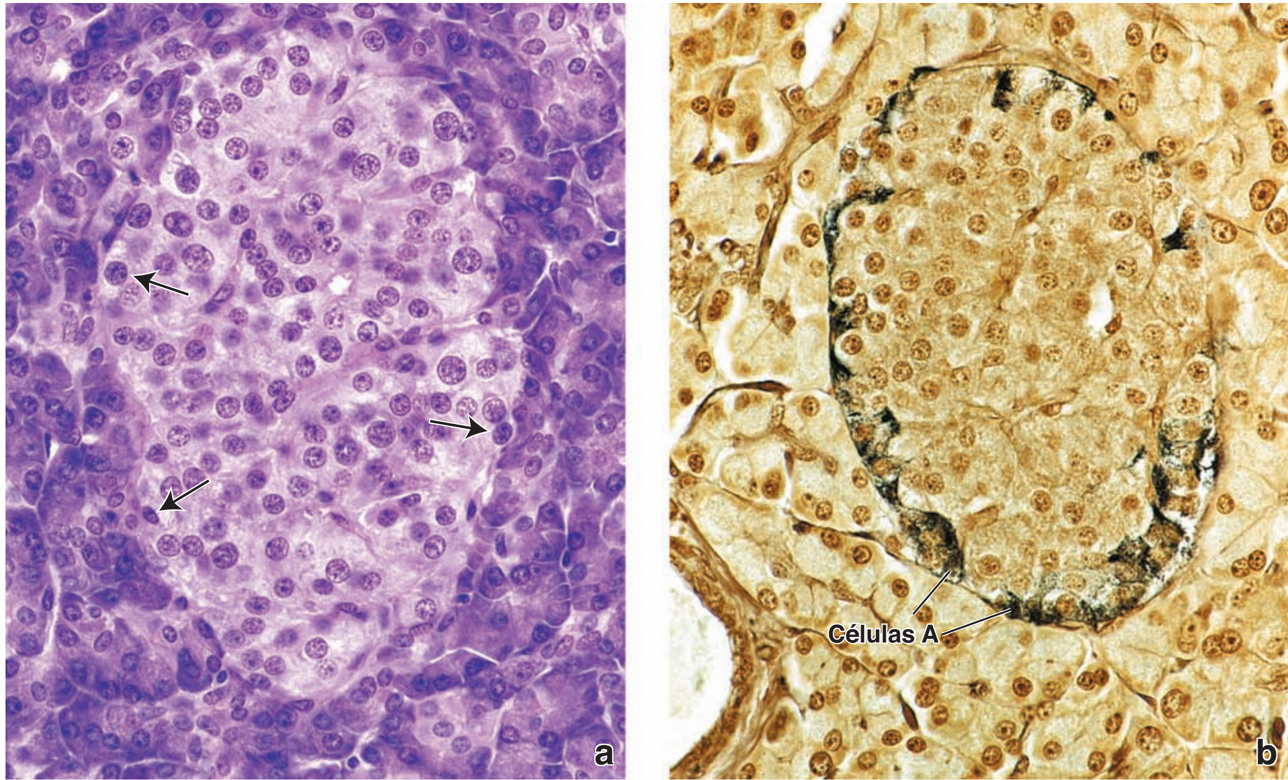


FIGURA 18-23 ▲ Microfotografías de los islotes de Langerhans. a. En este preparado de rutina teñido con H&E, es difícil identificar los tipos celulares específicos de los islotes sin colorantes especiales. En el mejor de los casos, se puede suponer que las pequeñas células (*flechas*) ubicadas en la periferia del islote probablemente sean células A. 360 ×. **b.** Esta fotomicrografía muestra un islote de Langerhans obtenido del páncreas de una rata que fue sometido a una impregnación argéntica con la técnica de Grimelius, la cual tiñe las células secretoras de glucagón. Las células A impregnadas con plata en el páncreas de la rata están distribuidas alrededor de la periferia del islote, lo que no ocurre en el páncreas humano. 360 ×.

péptido inhibidor gástrico (GIP), CCK y hormona adrenocorticotrópica (ACTH)-endorfina. Si bien no existe evidencia morfológica clara sobre la presencia de células G (células de gastrina) en los islotes, la **gastrina** también podría ser secretada por una o más células insulares. Ciertos tumores de las células insulares pancreáticas secretan grandes cantidades de gastrina, por lo que producen una secreción excesiva de ácido en el estómago (**síndrome de Zollinger-Ellison**).

Funciones de las hormonas pancreáticas

Todas las hormonas secretadas por el páncreas endocrino regulan funciones metabólicas en forma sistémica, regional (en el tubo digestivo) o local (en el mismo islote).

La insulina, que es la principal hormona que secreta el tejido insular, disminuye la concentración de glucosa en la sangre.

La **insulina** es la secreción endocrina más abundante. Sus efectos principales se producen sobre el hígado, el músculo esquelético y el tejido adiposo. La insulina tiene múltiples acciones individuales en cada uno de estos tejidos. En general, la insulina estimula:

- La **captación de glucosa** de la circulación. Los transportadores específicos de glucosa en la membrana celular (GLUT4) son estimulados e insertados en la membrana celular de las células osteomusculares y de los adipocitos.

TABLA 18-2 Tipos celulares principales de los islotes pancreáticos

Tipo celular	Porcentaje	Tinción del citoplasma con Mallory-Azan	Producto	Gránulos (MET)
A	15–20	Rojo	Glucagón	Alrededor de 250 nm; núcleo denso, excéntrico rodeado por una sustancia clara
B	60–70	Pardo anaranjado	Insulina	Alrededor de 300 nm; muchos con núcleo denso cristalino (anguloso) rodeado por unas sustancia clara
D	5–10	Azul	Somatostatina	Alrededor de 325 nm; matriz homogénea

MET, microscopio electrónico de transmisión.

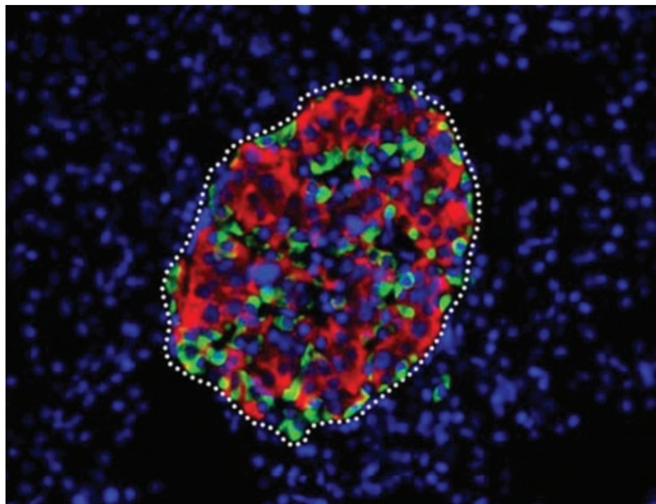


FIGURA 18-24 ▲ Islote de Langerhans en el páncreas humano adulto. Esta imagen de inmunofluorescencia muestra el islote de Langerhans y la distribución de las células A que secretan glucagón (*verde*) y células B que secretan insulina (*rojo*) en el páncreas adulto. Las células se sometieron a coloración de contraste con 4´,6- diamidino-2-fenilindol (DAPI) que tiñe el ADN nuclear y muestra una fluorescencia azul sobre los núcleos. Obsérvese que las células B comprenden la mayoría de las células del islote y las células A están dispersas en todo el islote. 280 ×. (De Scharfmann R, Xiao X, Heimberg H, Mallet J, Ravassard P. *Beta cells within single human islets originate from multiple progenitors.* PLoS ONE 2008;2:e3559.)

- El **almacenamiento de glucosa** por la activación de la glucógeno sintasa y la inhibición de la glucógeno fosforilasa en las células musculares y el hígado. Estas acciones conducen a la síntesis ulterior de glucógeno (**glucogénesis**).
- La **utilización de glucosa** al promover su **glucólisis** dentro de las células. Esto se logra al activar la piruvato deshidrogenasa y la fosfofructosinasa en las células osteomusculares y el hígado.
- La **degradación de quilomicrones** y otras LDL en ácidos grasos libres por activación de la lipoproteína lipasa (LPL). El aumento de la concentración de ácidos grasos libres incrementa los triglicéridos, lo que conduce a la formación de inclusiones lipídicas (**lipogénesis**).
- La **síntesis de proteínas** en células osteomusculares y hepatocitos por el aumento de la captación celular de aminoácidos y la activación de la vía del blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR = mammalian target of rapamycin), que es responsable del aumento de la producción de ribosomas y la disminución de la proteólisis celular.

La falta o las cantidades insuficientes de **insulina** conducen al aumento de la concentración de glucosa en la sangre (hiperglucemia) y a la presencia de glucosa en la orina (glucosauria), signos de un trastorno conocido como **diabetes mellitus**. La diabetes mellitus es una crisis de salud pública en todo el mundo y afecta a cerca del 8,3 % de la población de Estados Unidos. Las complicaciones de la diabetes mellitus pueden ser cardiovasculares (disfunción de las células endoteliales con lesión a su membrana basal; por ej., hipertensión, cardiopatía y derrame cerebral), renales, retinopáticas o neuropáticas. La expresión reducida de insulina y de factores de crecimiento simil insulina en el sistema nervioso central (SNC) se ha vinculado recientemente con la enfermedad de Alzheimer (cuadro 18-3).

El glucagón, que se secreta en cantidades casi tan altas como las de insulina, aumenta la concentración de glucosa en la sangre.

En esencia, las acciones del **glucagón** son las recíprocas de las de la insulina. El glucagón estimula la liberación de glucosa hacia la sangre y estimula la glucogénesis (síntesis de glucosa a partir de metabolitos de aminoácidos) y la glucogenólisis (degradación de glucógeno) en el hígado. El glucagón tam-

TABLA 18-3 Tipos celulares menores de los islotes pancreáticos

Tipo celular	Secreción	Ubicación (además del islote)	Acciones
Célula PP (célula F)[a]	Polipéptido pancreático		Estimula las células principales gástricas, inhibe la secreción biliar y la motilidad intestinal, inhibe la secreción de HCO_3^- y de enzimas pancreáticas
Célula D_1	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	También en los ácinos exocrinos y en el epitelio de los conductos[b]	Similares a las del glucagón (hiperglucémica y glucogenolítica); también afecta la actividad secretora y la motilidad en el intestino; estimula la secreción exocrina pancreática
ECélula EC[a]	Secretina, motilina, sustancia P	También en los ácinos exocrinos y en el epitelio de los conductos[b]	Secretina: actúa localmente para estimular la secreción de HCO_3^- en el jugo pancreático y la secreción enzimática del páncreas Motilina: incrementa la motilidad gástrica e intestinal Sustancia P: posee propiedades neurotransmisoras
Célula épsilon	Ghrelina	Epitelio que tapiza el fondo gástrico[c]	Estimula el apetito

[a]PP, polipéptido pancreático; EC, enterocromafín.

[b]Esta ubicación pone de relieve la ontogénesis del páncreas como derivado del intestino embrionario.

[c]La ghrelina es producida en el estómago por las células P/D_1 (G_r).

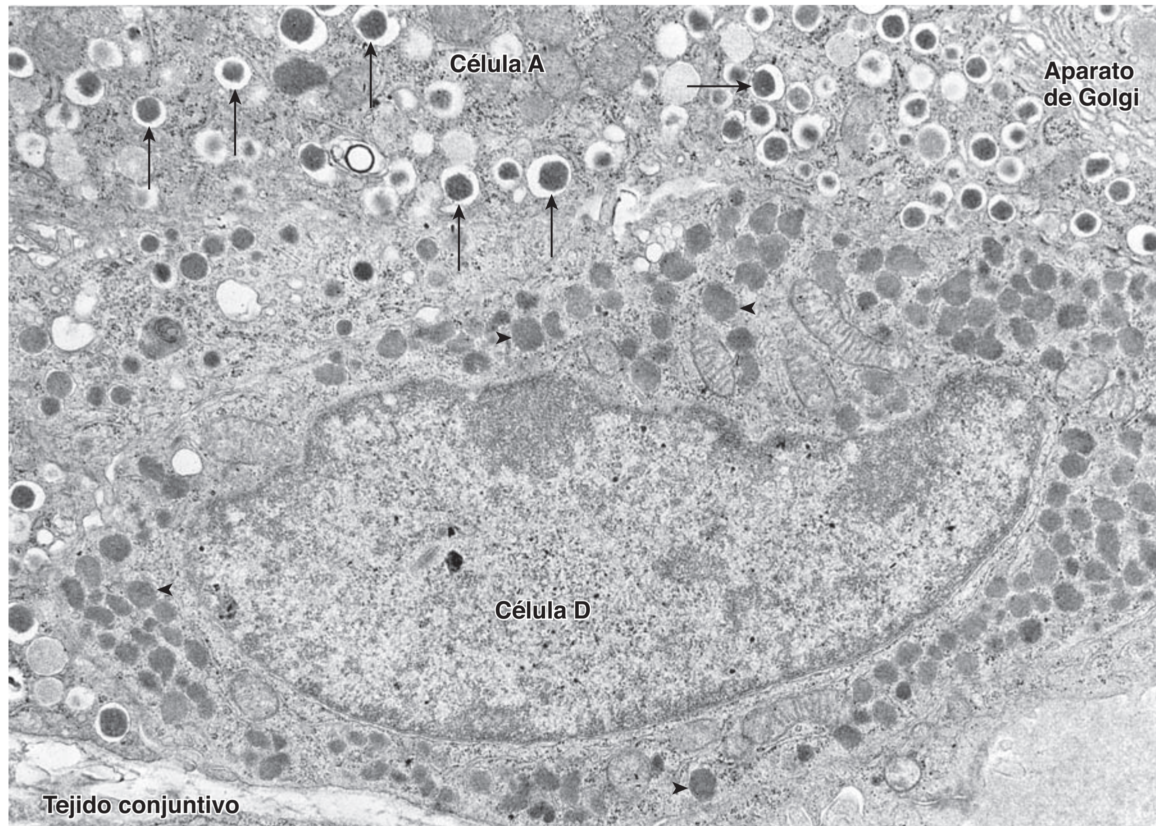


FIGURA 18-25 ▲ Fotomicrografía electrónica de células del islote pancreático. La porción de la célula en la parte superior de la fotomicrografía es una célula A. Contiene gránulos característicos (*flechas*) que muestran un centro esferoidal denso rodeado por un espacio claro y después una membrana. Esta célula también tiene un aparato de Golgi característicamente bien desarrollado. La célula que se observa en la parte *inferior* de la fotomicrografía es una célula D, que contiene una gran cantidad de gránulos limitados por membrana de una densidad moderadamente baja *(puntas de flecha)*. 15 000 ×.

bién estimula la proteólisis para promover la gluconeogénesis, moviliza las grasas desde los adipocitos (lipólisis) y estimula la lipasa hepática.

La somatostatina inhibe la secreción de insulina y de glucagón.

La **somatostatina** es secretada por las células D de los islotes. Es idéntica a la hormona secretada por el hipotálamo que regula la liberación de somatotrofina (hormona de crecimiento) desde la adenohipófisis. Si bien el papel preciso de la somatostatina en los islotes no está claro, se ha demostrado que inhibe la secreción de insulina y glucagón. También suprime la secreción exocrina del páncreas.

Las características moleculares de las hormonas principales y algunas de las hormonas menores sintetizadas por los islotes de Langerhans, se reseñan en la tabla 18-4.

CUADRO 18–3 Correlación clínica: producción de insulina y enfermedad de Alzheimer

Recientemente, algunos investigadores han identificado la expresión de **insulina** y **factores de crecimiento símil insulina (IGF I e IGF II)** en las neuronas de varias regiones del encéfalo. Se sabe que la resistencia a la insulina característica de la diabetes mellitus está vinculada con la degeneración nerviosa, la disfunción cognitiva y la demencia. El ritmo lento de producción de insulina y de IGF en el encéfalo contribuye a la degeneración de las neuronas, un síntoma inicial de la **enfermedad de Alzheimer (AD)**. El examen post mórtem del tejido encefálico de pacientes con diagnóstico de AD confirmó que las concentraciones de insulina y de IGF estaban muy reducidas en el hipocampo (la región del encéfalo responsable de la memoria), los lóbulos frontales y el hipotálamo. En cambio, en el cerebelo (que, en general, no se ve afectado por la AD), los investigadores encontraron concentraciones normales de estas hormonas. Las anomalías de la producción de insulina en el encéfalo no presentan síntomas típicos de la diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, pero indicarían que la AD podría ser una manifestación de la diabetes tipo 3.
Si estas nuevas observaciones son confirmadas en el futuro, podría ser posible desarrollar un tratamiento orientado para la AD que no se encuentra disponible en la actualidad.

TABLA 18-4 Características de las hormonas pancreáticas

Hormona	Peso molecular (Da)	Estructura
Insulina	5700-6000	Dos cadenas proteicas ligadas por puentes disulfuro: cadena β, 21 aminoácidos; cadena β, 30 aminoácidos
Glucagón	3500	Polipéptido lineal: 29 aminoácidos
Somatostatina	1638	Polipéptido cíclico: 14 aminoácidos
VIP	3300	Polipéptido lineal: 28 aminoácidos
Polipéptido pancreático	4200	Polipéptido lineal: 36 aminoácidos

VIP, péptido intestinal vasoactivo.

Regulación de la actividad del islote.

Una **glucemia** superior a la normal de 70 mg/100 ml (70 mg/dl) estimula la liberación de insulina desde las células beta, que conduce a la captación y el almacenamiento de la glucosa por parte del hígado y del músculo. La disminución de la glucemia resultante detiene la secreción de insulina. Algunos aminoácidos también estimulan la secreción de insulina, sola o en conjunto con una hiperglucemia. El aumento de la concentración de ácidos grasos también estimula la liberación de insulina, como lo hacen la gastrina, la CCK y la secretina circulantes. La CCK y el glucagón, liberados en el islote por las células A, actúan como un mecanismo paracrino para estimular la secreción de insulina por las células B.

La glucemia inferior a 70 mg/100 ml estimula la liberación de glucagón; la glucemia muy superior a 70 mg/100 ml inhibe la secreción de glucagón. El glucagón también se libera en respuesta a una concentración baja de ácidos grasos en la sangre. La insulina inhibe la liberación de glucagón por las células A, pero debido a la circulación en cascada del islote (v. más adelante), esta inhibición está afectada por una acción hormonal de la insulina transportada en la circulación general.

Los islotes poseen **inervación simpática y parasimpática**. Cerca del 10 % de las células insulares poseen terminaciones nerviosas en contacto directo con su membrana plasmática. Entre las células insulares hay uniones de hendidura (nexos) bien desarrolladas. Los fenómenos iónicos desencadenados por los transmisores sinápticos en las terminaciones nerviosas, se transmiten de una célula a otra a través de estas uniones. Los nervios autónomos pueden tener efectos directos sobre la secreción hormonal de las células A y de las células B.

La estimulación parasimpática (colinérgica) incrementa la secreción de insulina y glucagón; la estimulación simpática (adrenérgica) incrementa la liberación de glucagón pero inhibe la liberación de insulina. Este control nervioso de la insulina y el glucagón contribuiría a la disponibilidad de la glucosa circulantes en las reacciones de estrés.

La irrigación sanguínea del páncreas provee una perfusión en cascada de los islotes y los ácinos.

Como ya se mencionó, los islotes de Langerhans comprenden sólo entre el 1 % y el 2 % de la masa total del páncreas; sin embargo, reciben cerca del 10 % al 15 % del flujo sanguíneo pancreático. Existen dos patrones predominantes de flujo sanguíneo en los islotes de Langerhans. El patrón más común es el ingreso de sangre en el centro del islote, al que irriga en primer lugar y después se esparce hacia la periferia. En el segundo patrón, varias arteriolas ingresan a la periferia de los islotes y se ramifican en capilares fenestrados para irrigar el centro del islote. En los seres humanos, es más probable que los capilares primero irriguen las células A y D en la periferia antes de que la sangre alcance las células B centrales. Los vasos de mayor calibre en los tabiques que penetran la porción central del islote, también se acompañan de células A y D, de modo que la sangre que llega a las células B siempre ha irrigado primero las células A y D. Estudios recientes de imágenes de fluorescencia *in vivo* muestran las diferentes dinámicas de flujo sanguíneo en los islotes de Langerhans. Estos estudios indican que el flujo sanguíneo está regulado por la concentración de glucosa en la sangre además de las interacción compleja entre los vasodilatadores y vasoconstrictores, los péptidos gastrointestinales y el sistema nervioso autónomo.

Los **capilares eferentes** grandes abandonan el islote y se ramifican en redes de capilares que rodean los ácinos del páncreas exocrino. Este flujo en cascada es parecido a los sistemas porta de otras glándulas endocrinas (hipófisis, suprarrenal).

Las secreciones de las células de los islotes poseen efectos reguladores sobre las células acinosas:

- La insulina, el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y la CCK estimulan la secreción exocrina.
- El glucagón, el polipéptido pancreático (PP) y la somatostatina inhiben la secreción exocrina.

CUADRO 18–4 Consideraciones funcionales: síntesis de insulina, un ejemplo de procesamiento postraduccional

La **insulina** se sintetiza dentro de las células B del páncreas. Es una pequeña proteína formada por dos cadenas polipeptídicas unidas por puentes disulfuro. Su biosíntesis presenta un claro ejemplo de la importancia del procesamiento postraduccional en el logro de la estructura final activa de una proteína.

La insulina se sintetiza en principio como una cadena polipéptídica simple de 110 aminoácidos, con un peso molecular de alrededor de 12 000 Da. Este polipéptido se denomina **preproinsulina**. La preproinsulina contiene una secuencia de señal aminoterminal (de 24 aminoácidos de longitud) que es necesaria para que la hormona precursora ingrese en el RER. A medida que la molécula se inserta en la cisterna del RER, la secuencia de señal preproinsulínica se escinde proteolíticamente para formar **proinsulina**. El procesamiento postraduccional reduce la preproinsulina a un polipéptido con un peso molecular de alrededor de 9000 Da. La proinsulina es una sola cadena polipeptídica de 81 a 86 aminoácidos que tiene la forma aproximada de la letra G (fig. C18-4.1). Dos puentes disulfuro conectan la barra de la G a la parte alta del asa.

Durante el envasado y el almacenamiento de la proinsulina en el aparato de Golgi, una enzima símil catepsina escinde la mayor parte del asa, lo que deja a la barra de la G como una **cadena A** de 21 aminoácidos unida transversalmente por puentes disulfuro a la parte superior del asa, que se convierte en la **cadena B** de 30 aminoácidos. El péptido de 35 aminoácidos eliminado del asa se denomina **péptido C** (péptido de conexión). Este péptido se almacena en las vesículas de secreción y se libera con la insulina en cantidades equimoleculares. No se ha identificado ninguna función fisiológica para el péptido C.

Dado que el péptido C posee una vida media más larga que la insulina, se detectan mayores concentraciones de péptidos C en la sangre periférica. Por estas razones, la cuantificación de péptidos C circulantes, provee información clínica importante acerca de la actividad secretora de las células B. Puesto que el péptido C es eliminado del organismo por los riñones, la cuantificación de su excreción urinaria proporciona información útil acerca de la secreción de insulina por las células B. Con frecuencia, la cuantificación del péptido C se utiliza para determinar la función de las células B residuales en pacientes tratados con insulina, para distinguir entre la diabetes tipo 1 y tipo 2 y para diagnosticar y valorar el tratamiento del **insulinoma (tumor de las células B)**. El péptido C también puede utilizarse para verificar la evolución del trasplante de páncreas o de células insulares.

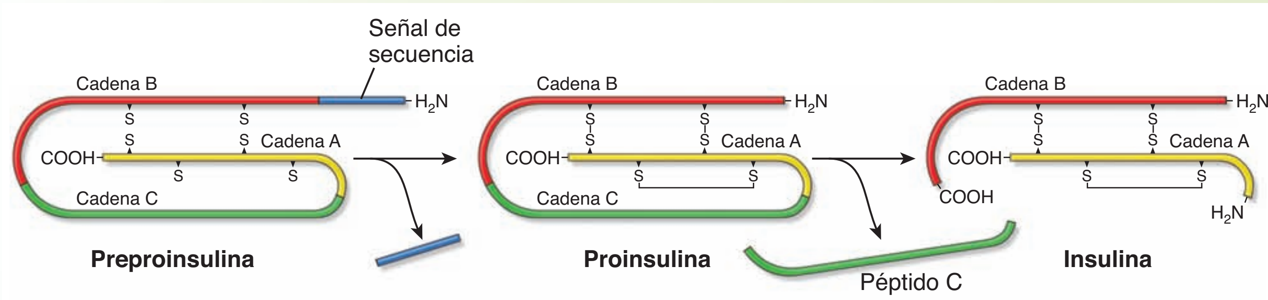


FIGURA C18-4.1 ▲ **Procesamiento postraduccional de la insulina.** La insulina se sintetiza como preproinsulina, una cadena polipeptídica simple que sufre modificaciones postraduccionales. Primero se elimina la secuencia de señal dentro de las cisternas del RER. La cadena polipeptídica resultante más corta, conocida como proinsulina, se transporta al aparato de Golgi donde es modificada por la formación de puentes disulfuro internos y la eliminación de la cadena C que produce insulina biológicamente activa.



Puntos esenciales

Sistema digestivo III: hígado, vesícula biliar y páncreas

GENERALIDADES DEL HÍGADO

- El **hígado** es el órgano interno más voluminoso y la masa de tejido glandular más grande del organismo.
- El hígado desempeña un papel importante en la captación, almacenamiento y distribución de sustancias nutritivas. Produce la mayoría de las proteinas plasmáticas circulantes (p. ej., albúminas), almacena hierro, convierte vitaminas y degrada fármacos y toxinas.
- El hígado también actúa como un órgano exocrino (produce bilis) y desempeña funciones del tipo endócrinas.
- El hígado posee una **irrigación doble**: un suministro venoso a través de la **vena porta hepática** y un suministro arterial a través de la **arteria hepática**.

ESTRUCTURA DEL HÍGADO

- Los componentes estructurales del **hígado** comprenden el **parénquima** (cordones de hepatocitos), el **estroma de tejido conjuntivo**, los **capilares sinusoidales** (sinusoides hepáticos) y los **espacios perisinusoidales** (de Disse).
- Existen tres formas de describir la estructura del hígado en términos de una unidad funcional: el **lobulillo clásico** (de forma hexagonal), el **lobulillo portal** (de forma triangular) y el **ácino hepático** (una unidad estructural de forma romboidal que tiene tres zonas y provee la mejor concordancia entre perfusión sanguínea, actividad metabólica y patología hepática).
- Los **hepatocitos** (como se observa en los lobulillos clásicos) están organizados en cordones anastomosados irregulares que ser irradian hacia la vena central. Los ángulos del lobulillo clásico poligonal están ocupados por la **tríada portal**, la cual contiene ramas de la vena porta, la arteria hepática, los conductos biliares y los vasos linfáticos de pequeño calibre.
- Los **sinusoides hepáticos** forman canalículos vasculares irregulares que transcurren paralelos y entre los cordones hepatocíticas. Reciben sangre mixta: (~75 %) de sangre venosa de la circulación portal y (~25 %) de sangre arterial de la circulación sistémica.
- Los sinusoides hepáticos están revestidos por un delgado endotelio discontinuo. El **espacio perisinusoidal (espacio de Disse)** se encuentra entre los hepatocitos y el endotelio; es el sitio de intercambio de materiales entre la sangre y los hepatocitos.
- El endotelio sinusoidal está compuesto por **macrófagos sinusoidales estrellados (células de Kupffer)** especializados, que eliminan los eritrocitos envejecidos y reciclan moléculas de hierro.
- Las **células estrelladas hepáticas (células de Ito)** se localizan en los espacios perisinusoidales y contienen inclusiones lipídicas para el almacenamiento de vitamina A. En trastornos patológicos, las células de Ito tienen la capacidad de diferenciarse en miofibroblastos.

HEPATOCITOS

- Los **hepatocitos** (constituyen el 80 % de las células hepáticas) son células poliédricas grandes con núcleos esferoidales (con frecuencia binucleados) y citoplasma acidófilo que contiene REL, RER, abundantes mitocondrias y peroxisomas y múltiples complejos de Golgi pequeños.
- La **superficie basal** de los hepatocitos está en contacto con el espacio perisinusoidal (de Disse), mientras que la **superficie apical** se comunica con el hepatocito contiguo para formar un canalículo biliar.
- Los **canalículos biliares** desembocan en los **conductos de Hering** de trayecto corto, que están cubiertos en parte por hepatocitos y en parte por colangiocitos de forma cúbica (células que revisten el árbol biliar). Los conductos de Hering albergan citoblastos hepáticos específicos.

ÁRBOL BILIAR

- El **árbol biliar** tiene un revestimiento de células epiteliales cúbicas o cilíndricas denominadas **colangiocitos**, que verifican el flujo biliar y regulan su contenido.
- La **bilis** (producida por hepatocitos) es recogida por los **canalículos biliares** y drena hacia los **conductos de Hering**. Desde allí, continúa su flujo hacia los **conductillos biliares intrahepáticos** y más adelante en los **conductos biliares interlobulillares** (que forman parte de la tríada portal). Los conductos interlobulillares finalmente se mezclan para formar los **conductos hepáticos** izquierdo y derecho que abandonan el hígado a la altura del hilio.
- Los **conductos biliares extrahepáticos** transportan la bilis hacia la vesícula biliar y el duodeno.

GENERALIDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

- La **vesícula biliar** es un saco distensible, con forma de pera, que concentra (elimina el 90 % del agua) y almacena bilis.
- La **mucosa** de la vesícula biliar presenta muchos pliegues profundos (para incrementar la extensión de la superficie), una **lámina propia** provista de vasos sanguíneos y una **muscular externa** bien desarrollada (carece de muscular de la mucosa y de submucosa).
- Los **colangiocitos** cilíndricos altos están especializados en la captación de agua desde la bilis. Expresan acuaporinas (proteínas del conducto acuoso) que facilitan el desplazamiento pasivo rápido del agua.
- Los divertículos profundos de la mucosa, denominados **senos de Rokitansky-Aschoff**, con frecuencia se extienden a través de todo el espesor de la muscular externa.
- La contracción de la **muscular externa** reduce el volumen de la vesícula biliar y fuerza la expulsión de la bilis a través del conducto cístico y del conducto biliar común hacia el duodeno.

GENERALIDADES DEL PÁNCREAS

- El **páncreas** es una glándula **exocrina** y **endocrina** localizada en el espacio retroperitoneal del abdomen.
- El **componente exocrino** sintetiza y secreta enzimas digestivas hidrolíticas hacia el duodeno que son indispensables para la digestión en el intestino. Este componente contiene ácinos (adenómeros) serosos, que conforman la mayor parte de la masa del páncreas.
- Los **ácinos pancreáticos** son únicos singulares porque sus conductos intercalares comienzan dentro del adenómero mismo; por consiguiente, las células del conducto que están dentro del ácino se conocen como **células centroacinosas** (una característica distintiva del páncreas).
- La célula acinosa pancreática tiene forma piramidal con **gránulos de secreción (cimógeno)** localizados en su citoplasma apical. En su región basal hay aparatos de Golgi, RER y un núcleo grande. Los **conductos intercalares** secretan una gran cantidad de sodio y bicarbonato para neutralizar la acidez del quimo que ingresa en el duodeno desde el estómago.
- Los conductos intercalares drenan ácinos pancreáticos en los **conductos intralobulillares**, grandes **conductos interlobulillares**, y por último en el **conducto pancreático**, que desemboca en el duodeno. El **componente endocrino** (islotes de Langerhans) sintetiza y secreta hormonas que regulan el metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas en la sangre.
- Los **islotes de Langerhans** están dispersos en el páncreas y contienen tres tipos principales de células: **células A** (producen glucagón), **células B** (producen insulina) y **células D** (producen somatostatina).

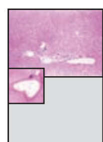
LÁMINA 65 Hígado I

El **hígado** es la glándula más grande de todo el organismo y la víscera de mayor tamaño. Es singular porque recibe su irrigación principal desde la **vena porta hepática**, que trae sangre venosa desde el intestino delgado, el páncreas y el bazo. Por lo tanto, el hígado está ubicado directamente en la vía que transporta materiales absorbidos en el intestino. Esto le permite ser el primero en estar expuesto a los sustratos metabólicos y a las sustancias nutritivas. También lo convierte en el primer órgano en sufrir la exposición a sustancias tóxicas y nocivas absorbidas en el tubo digestivo. Una de las principales funciones del hígado es degradar y conjugar las sustancias tóxicas para tornarlas inocuas. Sin embargo, puede dañarse gravemente por un exceso de estas sustancias.

Cada célula hepática (hepatocito) posee funciones exocrinas y endocrinas. La secreción exocrina del hígado, denominada **bilis**, contiene productos de desecho degradados y conjugados que se devuelven al intestino para su eliminación. La bilis también contiene sustancias que se unen a los metabolitos en el intestino para contribuir con su absorción. Una serie de conductos de diámetro y complejidad crecientes, que comienza con los **canalículos biliares** situados entre los hepatocitos individuales y termina con el **conducto biliar común (colédoco)**, transporta la bilis desde el hígado y la vesícula biliar hasta el duodeno.

Las secreciones endocrinas del hígado se liberan en forma directa en la sangre que irriga los hepatocitos; entre estas secreciones se encuentran la albúmina, las globulinas α y β no inmunitarias, la protrombina y glucoproteínas como la fibronectina. La glucosa, liberada del glucógeno almacenado, y la triyodotironina (T_3), el producto más activo de desyodación de la tiroxina, también se liberan directamente en la sangre.

Las unidades funcionales del hígado, que pueden ser **lobulillos** o **ácinos**, están formadas por láminas de hepatocitos anastomosadas e irregulares, separadas entre sí por los sinusoides sanguíneos.



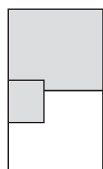
Hígado, ser humano, H&E, 65×; recuadro 65×.

Con el poco aumento de esta fotomicrografía, la gran cantidad de hepatocitos aparece distribuida en forma uniforme en todo el campo. Los **hepatocitos** están dispuestos en láminas o cordones de una sola célula de espesor, pero cuando se seccionan se ven como cordones anastomosados de una o dos células de espesor, según el plano de corte. Los **sinusoides** aparecen como regiones claras entre los cordones celulares; esto se observa mejor en la figura de abajo *(asteriscos)*.

En esta imagen también está se observa un **espacio portal**. Es un tabique de tejido conjuntivo que contiene ramas de la arteria hepática *(HA)* y de la vena porta *(PV)*, conductos biliares *(BD)* y vasos linfáticos y nervios. La arteria y la vena, junto con el conducto biliar, se denominan colectivamente **tríada portal.**

Las ramas de la arteria hepática y de la vena porta se identifican con facilidad porque se encuentran relacionadas entre sí dentro del tejido conjuntivo que las rodea en el espacio portal. La vena normalmente tiene paredes delgadas; la arteria es de menor calibre y posee una pared más gruesa. Los **conductos biliares** están compuestos por un epitelio simple cilíndrico o cúbico, según el tamaño del conducto. En el espacio portal también son visibles imágenes múltiples de vasos sanguíneos y conductos biliares debido a ramificaciones o a su salida del plano de corte y su posterior regreso.

El vaso a través del cual la sangre sale del hígado es la vena hepática. Se identifica con facilidad porque transcurre sola (*recuadro*) y está rodeada por una cantidad apreciable de tejido conjuntivo *(CT)*. Si hay más de una vena dentro del tejido conjuntivo, pero no se ven ni arterias ni conductos biliares, el segundo vaso también será una vena hepática. Éste es el caso que se presenta en el *recuadro*, donde se observa la silueta de una pequeña vena hepática justo sobre la vena hepática de mayor calibre *(HV)*.



Lobulillo hepático, hígado, ser humano, H&E, 160×.

Las **vénulas hepáticas terminales** o **venas centrales** *(CV)* son las raicillas más distales de la vena hepática y, al igual que ellas, también transcurren solas. Sus características distintivas son los sinusoides que perforan su pared y la escasez de tejido conjuntivo circundante. Estas características se muestran mejor en la lámina 66.

Para identificar los límites de un lobulillo, conviene examinar las imágenes del hígado con poco aumento. Un lobulillo se identifica mejor cuando se corta en forma transversal. La vena central aparece, entonces, como una silueta circular y los hepatocitos se ven como cordones que se irradian desde ella. Uno de los lobulillos está delimitado por una *línea de puntos* en la fotomicrografía de arriba.

Los límites del llobulillo están definidos, en parte, por el espacio portal. En otras direcciones, los cordones del lobulillo no parece que tengan un límite; es decir, parece que se fusionan con los cordones de lobulillos contiguos. Sin embargo, se pueden calcular las dimensiones del lóbulo con el trazado de un círculo en el que la vena central coincida con su centro y que incorpore los cordones que exhiben una disposición radial hasta el punto donde haya un espacio portal. Si el lobulillo se ha seccionado en sentido transversal, el límite radial está determinado por la ubicación de uno o más espacios portales, como lo indican los conductos biliares *(BD)* en esta imagen.

BD, conducto biliar
CT, tejido conjuntivo
CV, vena central (vénula hepática terminal)
HA, arteria hepática
HV, vena hepática
L, nódulo linfático
PV, vena porta
asteriscos (fotomicrografía inferior), sinusoides sanguíneos
línea de puntos (fotomicrografía superior), límites aproximados de un lobulillo

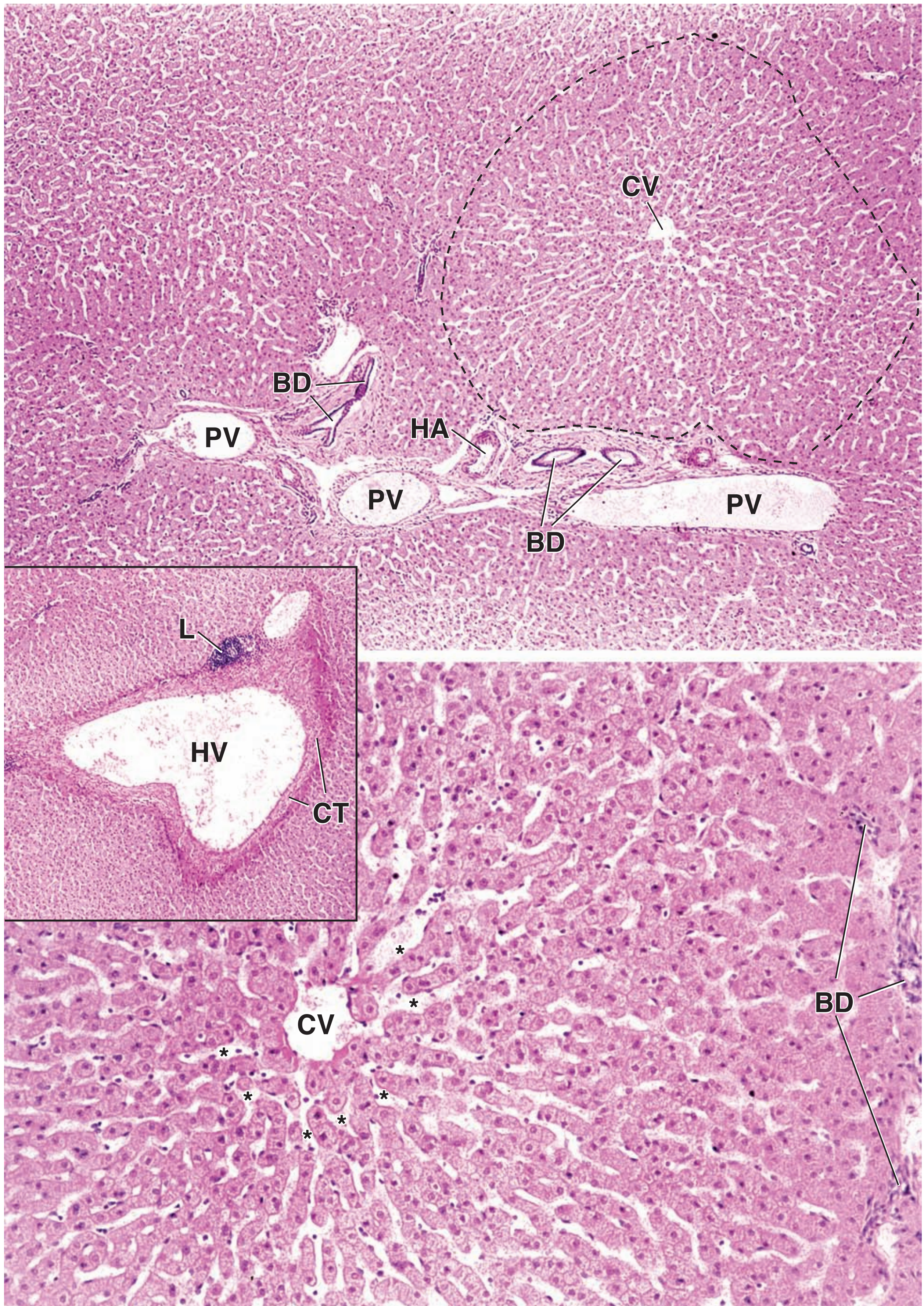
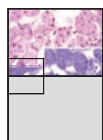

CV
BD
PV
HA
PV
PV
BD
L
HV
CT
BD
CV
*

LÁMINA 66 Hígado II

Existen tres maneras de describir el parénquima hepático en términos de una unidad funcional, lobulillos "**clásicos**", **lobulillos portales** y **ácinos**. El **lobulillo clásico** es un región de tejido casi hexagonal que posee en su centro la vénula hepática terminal (vena central) y en sus seis ángulos los **espacios portales (tríadas portales)** cada uno con una rama de la vena porta, una rama de la arteria hepática y un conducto biliar. El **lobulillo portal** presenta una configuración triangular que pone de relieve la función secretora exocrina. Tiene como eje el conducto biliar de la tríada portal del lobulillo clásico y sus tres lados externos son líneas imaginarias trazadas entre las venas centrales más cercanas a la tríada portal. El **ácino hepático** provee la mejor correlación entre perfusión sanguínea, actividad metabólica y patología hepática. El ácino es una masa de tejido pequeña, con forma romboidal, que tiene como eje menor las ramas delgadas de la tríada portal que transcurren a lo largo del límite entre dos lobulillos clásicos y como eje mayor una línea trazada entre las dos venas centrales más cercanas al eje menor. Los hepatocitos en cada ácino se describen dispuestos en tres zonas elípticas concéntricas alrededor del eje corto; la zona 1 es la más cercana y la zona 3 es la más lejana a este eje.

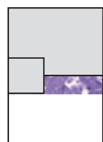


Vena central, hígado, ser humano, H&E, 500×; recuadro 800×.

La **vena central** y los hepatocitos circundantes en la fotomicrografía de abajo de la lámina 65, se muestran aquí con más aumento. El citoplasma de los **hepatocitos** de esta muestra tiene un aspecto espumoso debido a la extracción del glucógeno y de los lípidos durante la preparación del tejido. En algunos sitios, se disciernen los límites entre los hepatocitos individuales pero no entre las células en las que la cuchilla ha pasado justo a través del límite celular en un plano oblicuo. Cuando los límites celulares se observan con un aumento aún mayor (*recuadro*), suele verse un contorno circular u oval muy pequeño en la mitad de su longitud. Estos contornos corresponden a los canalículos biliares *(BC)*.

Las células que revisten los **sinusoides** *(S)* muestran poco detalle citoplasmático, si acaso lo hacen, en los preparados de rutina. Los **macrófagos perisinusoidales** (**células de Kupffer** *[KC]*) en general se reconocen por sus núcleos ovoides y porque sobresalen dentro de la luz. La célula endotelial, en cambio, es una célula plana o escamosa que posee un núcleo alargado o adelgazado y más pequeño. Algunos núcleos que concuerdan con esta descripción, son visibles en la fotomicrografía.

Las *flechas curvas* señalan la terminación de dos sinusoides y su desembocadura en la vena central *(CV)*. Se debe observar que la pared de la vena está reforzada por tejido conjuntivo, sobre todo colágeno, que aparece como material eosinófilo homogéneo *(asteriscos)*. Los fibroblastos *(F)* dentro de este tejido conjuntivo se pueden identificar y distinguir de las células endoteliales *(EN)* que revisten la vena.



Sinusoides hepáticos, hígado, rata, fijación en glutaraldehído- osmio, azul de toluidina, 90×.

Esta imagen corresponde a una muestra de hígado incluido en resinas plásticas, que se fijó por un método que normalmente se utiliza para la microscopía electrónica. A diferencia de lo que ocurre con los cortes teñidos con H&E, los preparados de este tipo permiten ver muy bien el detalle citológico de los hepatocitos y los sinusoides *(S)*. Los **hepatocitos** se tiñen intensamente con azul de toluidina. Cabe observar que el citoplasma exhibe masas irregulares de color magenta (*flechas*). Este es el glucógeno que ha quedado retenido por la fijación en glutaraldehído y se ha teñido metacromáticamente con el azul de toluidina. También son visibles las inclusiones lipídicas *(L)* de tamaño variable que se han conservado *y teñido de negro* con el osmio utilizado como fijador secundario. Las cantidades de lípidos y glucógeno son variables, y, en circunstancias normales, son un reflejo de la ingesta dietética. La exploración del citoplasma del hepatocito también permite descubrir pequeños corpúsculos puntiformes de color azul oscuro que resaltan sobre el fondo citoplasmático de color *azul más claro*. Estos corpúsculos son las mitocondrias. Otra característica de esta muestra es la muy clara visualización de los **canalículos biliares** *(BC)* entre los hepatocitos. Cuando se seccionan en sentido transversal, aparecen como siluetas circulares vacías y cuando el corte es longitudinal se ven como conductos alargados *(ángulo inferior derecho de la foto)*.

Las células de revestimiento de los sinusoides son de dos tipos bien definidos. Las **células de Kupffer (KC)** son más prominentes. Posee un gran núcleo y una cantidad sustancial de citoplasma. Sobresalen en la luz y puede parecer que la ocluyen. Sin embargo, no bloquean el conducto. La superficie de la célula de Kupffer exhibe un contorno indentado o muy irregular debido a las evaginaciones abundantes que aumentan mucho su extensión. La célula endotelial (EN) posee un núcleo más pequeño, un citoplasma adelgazado y una superficie lisa de contorno regular.

Un tercer tipo celular, el lipocito perisinusoidal (célula de Ito), que se observa con menor frecuencia, no aparece en esta fotomicrografía. El lipocito se vería como una célula clara con abundantes gotitas lipídicas. Las inclusiones lipídicas contienen vitamina A almacenada.

BC, canalículo biliar
CV, vena central
EN, célula endotelial
F, fibroblasto
KC, célula de Kupffer
L, inclusión lipídica
S, sinusoide flechas, glucógeno
asteriscos, tejido conjuntivo de la vena central
flechas curvas, desembocadura de un sinusoide en la vena central

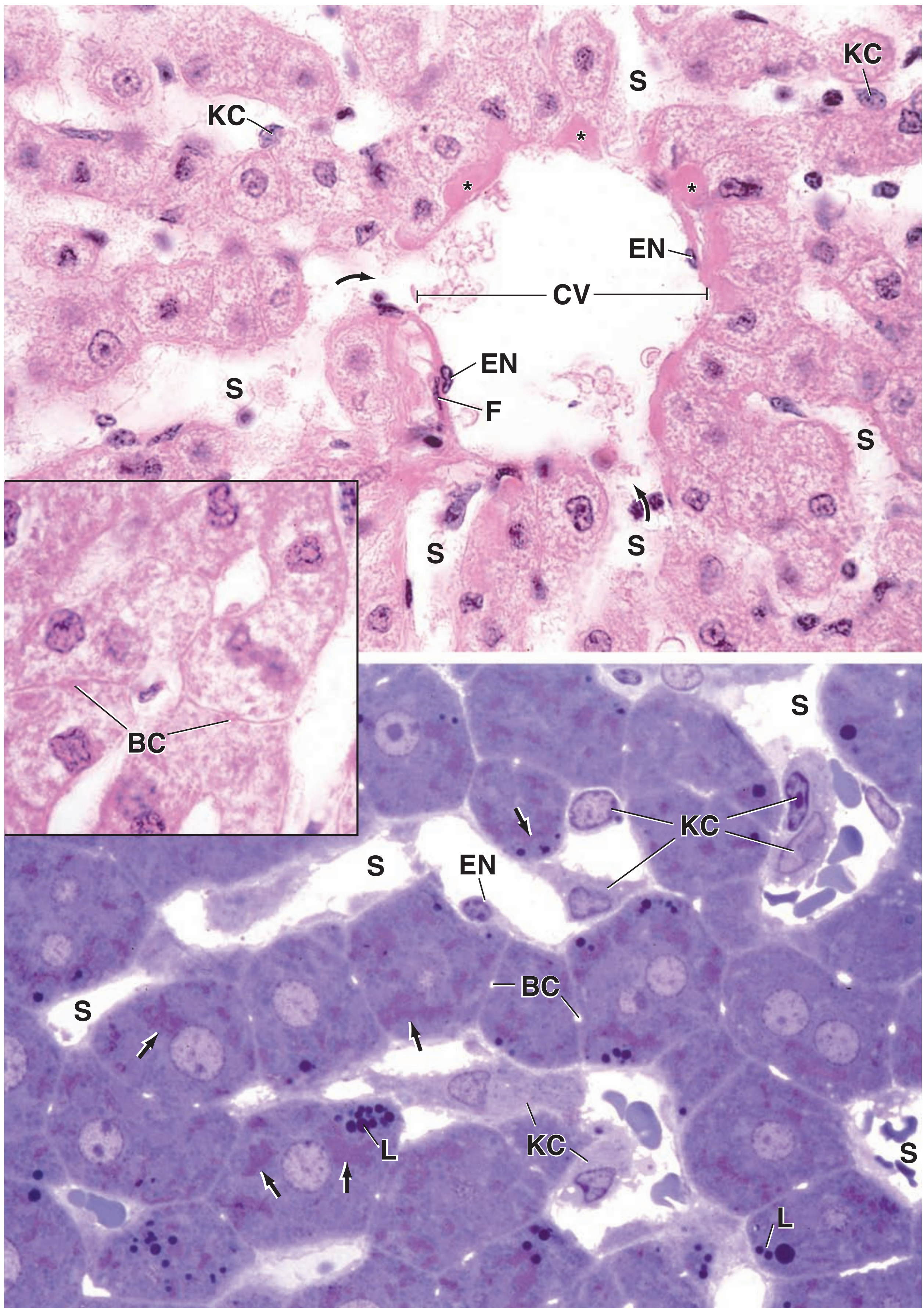

KC
S
KC
*
*
*
EN
CV
EN
F
S
S
S
S
BC
S
KC
S
EN
BC
S
KC
L
S
L

LÁMINA 67 Vesícula biliar

La **vesícula biliar** concentra y almacena bilis para ser distribuida en el duodeno. La bilis se concentra por el transporte activo de sales desde ella hacia la sangre y el movimiento pasivo del agua en respuesta al transporte salino. La mucosa se caracteriza por un epitelio cilíndrico alto absortivo que se parece mucho al del intestino delgado y al del colon, tanto en su morfología como en su función. Las células epiteliales se caracterizan por abundantes microvellosidades apicales cortas, complejos de unión apicales, concentraciones de mitocondrias en el citoplasma apical y basal y pliegues laterales complejos. Además, en la membrana plasmática lateral de estas células epiteliales se localiza la ATPasa Na^+/K^+ activada.



Vesícula biliar, ser humano, H&E, 45×.

La vesícula biliar es un órgano hueco, con forma de pera, que concentra y almacena la bilis. Aquí se muestra todo el espesor de su pared. Está compuesta por una mucosa *(Muc)*, una muscular *(Mus)* y una adventicia *(Adv)* y, en su superficie libre (que no aparece en la imagen), una serosa. La **mucosa** se ve con un más aumento en la fotomicrografía de abajo. La **muscular** consiste en haces entrelazados de músculo liso*(SM)*. La **adventicia** *(Adv)* está compuesta por tejido conjuntivo denso irregular a través del cual transcurren los vasos sanguíneos *(BV)* de mayor calibre y por cantidades variables de tejido adiposo *(AT)* ubicado hacia la periferia.

La mucosa presenta numerosos pliegues que son particularmente pronunciados cuando la muscular está muy contraída. Este es el aspecto histológico usual de la vesícula biliar, a menos que, por supuesto, se tomen medidas para fijarla y conservarla en un estado distendido. A veces, el corte pasa a través de un receso en un pliegue y este receso podría, entonces, parecerse a una glándula (*flechas*). La mucosa, sin embargo, no posee glándulas, salvo en la región del cuello, donde hay algunas glándulas mucosecretoras (v. *fotomicrografía inferior derecha*).



Mucosa, vesícula biliar, ser humano, H&E, 325×.

La mucosa está compuesta por un epitelio cilíndrico simple alto absortivo *(Ep)* que se localiza sobre una lámina propia de tejido conjuntivo laxo irregular *(CT)*. El epitelio posee características que lo distinguen del epitelio absortivo de otros órganos, como los intestinos. En la capa epitelial hay un solo tipo celular, células cilíndricas altas (v. *imagen superior derecha*). Los núcleos se encuentran en la región basal de la célula. La célula posee un delgado borde estriado apical. Sin embargo, este último no siempre es visible en los cortes de rutina teñidos con H&E. El citoplasma se tiñe casi en forma uniforme con la eosina. Esto se relaciona con su función absortiva y contrasta con la tinción basófila de las células que se encargan de sintetizar proteína. Por último, con respecto a su función absortiva, en la región basal de las células epiteliales el espacio intercelular suele estar expandido (v. *fotomicrografía superior derecha, flechas*). Esta es una característica asociada con el transporte de líquido a través del epitelio y, como ya se mencionó, también es común en las células absortivas intestinales.



Mucosa, vesícula biliar, ser humano, H&E, 550×.

La **lámina propia** subyacente al epitelio suele ser muy celular. En esta muestra, además de los linfocitos *(L)*, un hallazgo relativamente común, también hay una gran cantidad de plasmocitos *(PC)* dentro de la lámina propia (la gran concentración de plasmocitos es indicativa de inflamación crónica). Otra característica notable de la lámina propia es la presencia de varias invaginaciones de la mucosa, denominadas **senos de Rokitansky-Aschoff** *(RAS)*, además de las que se observan en la región del cuello ya mencionadas. Los senos se identifican con facilidad en la fotomicrografía *superior izquierda* y parte de la pared del seno Rokitansky-Aschoff se muestra con más aumento en la fotomicrografía de abajo.



Mucosa, cuello de la vesícula biliar, ser humano, H&E, 550×.

La más pequeña de las estructuras con aspecto glandular está compuesta por **células mucosas** *(MC)* y corresponde a un corte a través de una **glándula mucosa** *(MG)*. Esta muestra se obtuvo de una región cercana al cuello de la vesícula biliar donde suele haber glándulas mucosas. Se deben observar los núcleos aplanados característicos en la base celular y la palidez del citoplasma, que son características distintivas de las células secretoras de mucina. En cambio, el epitelio de la silueta seudoglandular más grande, que sólo se ha incluido parcialmente en la fotomicrografía, presenta núcleos redondeados u ovoides. Esta estructura epitelial no es una glándula verdadera sino que corresponde a una invaginación de la membrana mucosa que se extiende hacia la capa muscular y con frecuencia atraviesa todo su espesor. Estas invaginaciones se denominan senos de Rokitansky-Aschoff *(RAS)*.

Adv, adventicia
AT, tejido adiposo
BV, vaso sanguíneo
CT, tejido conjuntivo, lámina propia
Ep, epitelio
L, linfocitos
MC, células mucosas
MG, glándula mucosa
Muc, mucosa
Mus, muscular
PC, plasmocitos
RAS, senos de Rokitansky-Aschoff
SM, músculo liso
flechas: fotomicrografía superior izquierda, receso de la superficie luminal; fotomicrografía superior derecha, espacio intercelular.

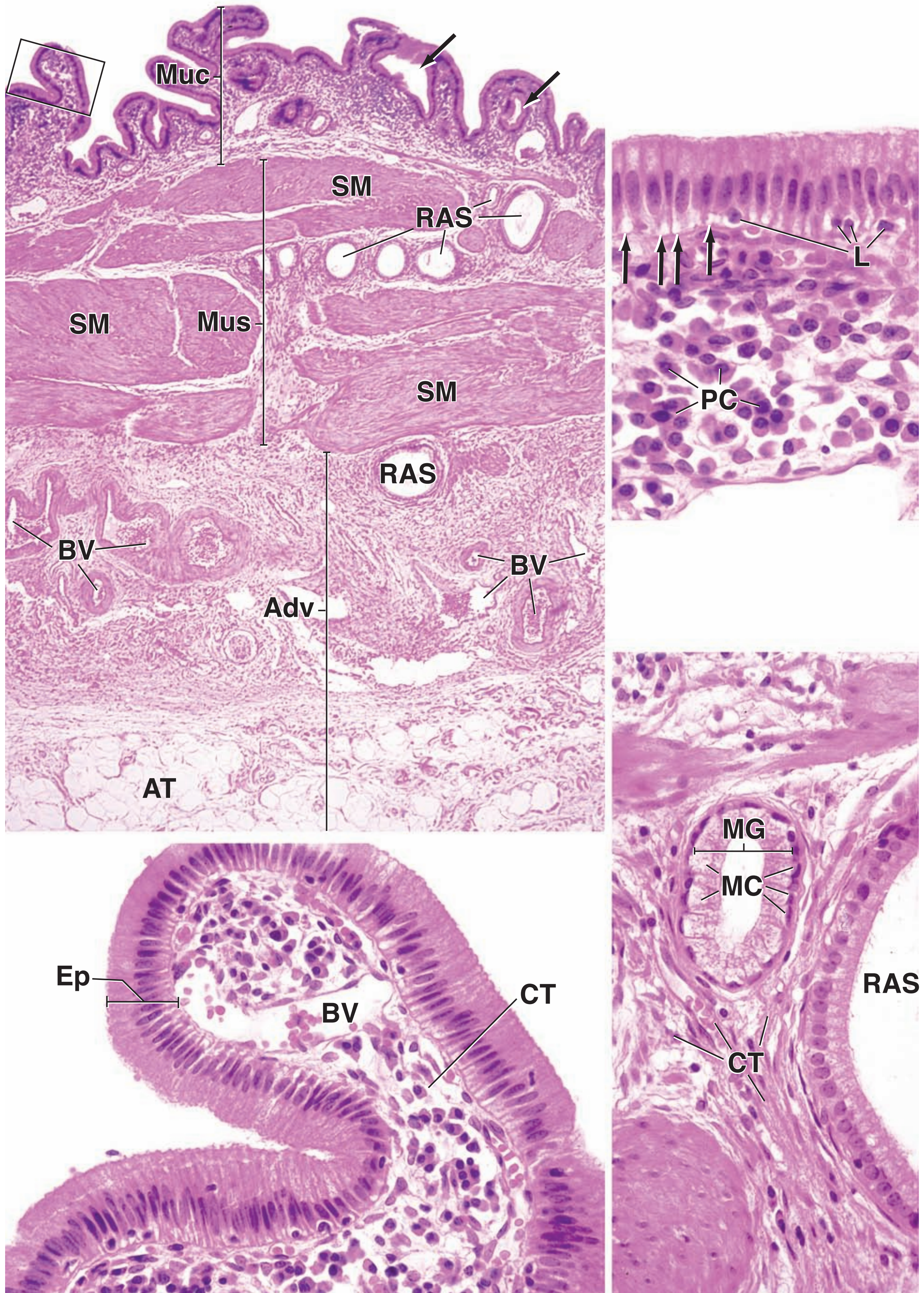
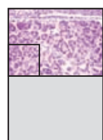

Muc
SM
RAS
SM
Mus
SM
RAS
BV
BV
Adv
AT
L
PC
Ep
BV
CT
MG
MC
RAS
CT

LÁMINA 68 Páncreas

El **páncreas** es una glándula digestiva extramural alargada con una cabeza alojada en la curvatura con forma de C del duodeno, un cuerpo que cruza la línea media del abdomen y una cola que se extiende hacia la izquierda dentro del retroperitoneo. Es una glándula mixta con un componente exocrino y un componente endocrino que poseen características bien definidas. El **componente exocrino** consiste en una glándula tubuloacinosa compuesta y una red ramificada de conductos que transportan las secreciones exocrinas hasta el duodeno. Estas secreciones contienen principalmente las formas inactivas de enzimas proteolíticas poderosas, así como amilasa, lipasa, nucleasa y electrolitos, en particular HCO_3^-.

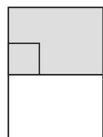
El **componente endocrino** está aislado en la forma de islotes muy vascularizados de tejido epiteloide (islotes de Langerhans). Las células de los islotes secretan una gran variedad de hormonas polipeptídicas y proteicas, entre las cuales las más destacadas son la insulina y el glucagón, que regulan el metabolismo de la glucosa en todos los demás tejidos del organismo. Otras hormonas secretadas por el islote incluyen la somatostatina, el polipéptido pancreático, el péptido intestinal vasoactivo, la secretina, la motilina y la sustancia P. Todas estas sustancias, con excepción de la insulina, también son secretadas por la población de células enteroendocrinas del intestino, el órgano desde el cual se originó el páncreas durante el desarrollo embrionario. Mientras que la insulina y el glucagón actúan principalmente en la regulación endocrina de las células distantes, las otras hormonas (y el glucagón) desempeñan papeles importantes en la regulación paracrina de las células B secretoras de insulina del islote pancreático.



Páncreas, ser humano, H&E, 160 ×; recuadro 360 ×.

El páncreas está rodeado por una delicada cápsula de tejido conjuntivo de densidad moderada. De esta cápsula parten tabiques que dividen el páncreas en lobulillos, uno de los cuales se muestra aquí, limitado por tejido conjuntivo *(CT)*. Los vasos de mayor calibre *(BV)* transcurren dentro de los tabiques de tejido conjuntivo; los nervios también transcurren por los tabiques, pero se observan con poca frecuencia. Dentro del lobulillo se hallan numerosos ácinos del componente exocrino, un **conducto intralobulillar** *(InD)*, conductos intercalares (que no son fáciles de identificar con este aumento escaso) e islotes de Langerhans *(IL)*. También dentro del lobulillo hay vasos sanguíneos de pequeño calibre y el tejido conjuntivo que sirve como estroma para los elementos parenquimáticos de la glándula.

Esta figura muestra un **islote de Langerhans** *(IL)* entre los ácinos que son mucho más abundantes. (Los islotes son muy numerosos en la cola del páncreas pero escasos en la cabeza). Las células que forman los islotes están dispuestas en cordones irregulares. En los preparados de rutina, no es posible identificar los diferentes tipos celulares dentro de los islotes. Sin embargo, cabe destacar que las células B que producen insulina son las más numerosas. Las que le siguen en cantidad son las células A, que producen glucagón. El recuadro también muestra muchos capilares (flechas). Las letras A y B no señalan células específicas sino que muestran aquellas partes de los islotes donde las células A y B aparecen en mayor cantidad.



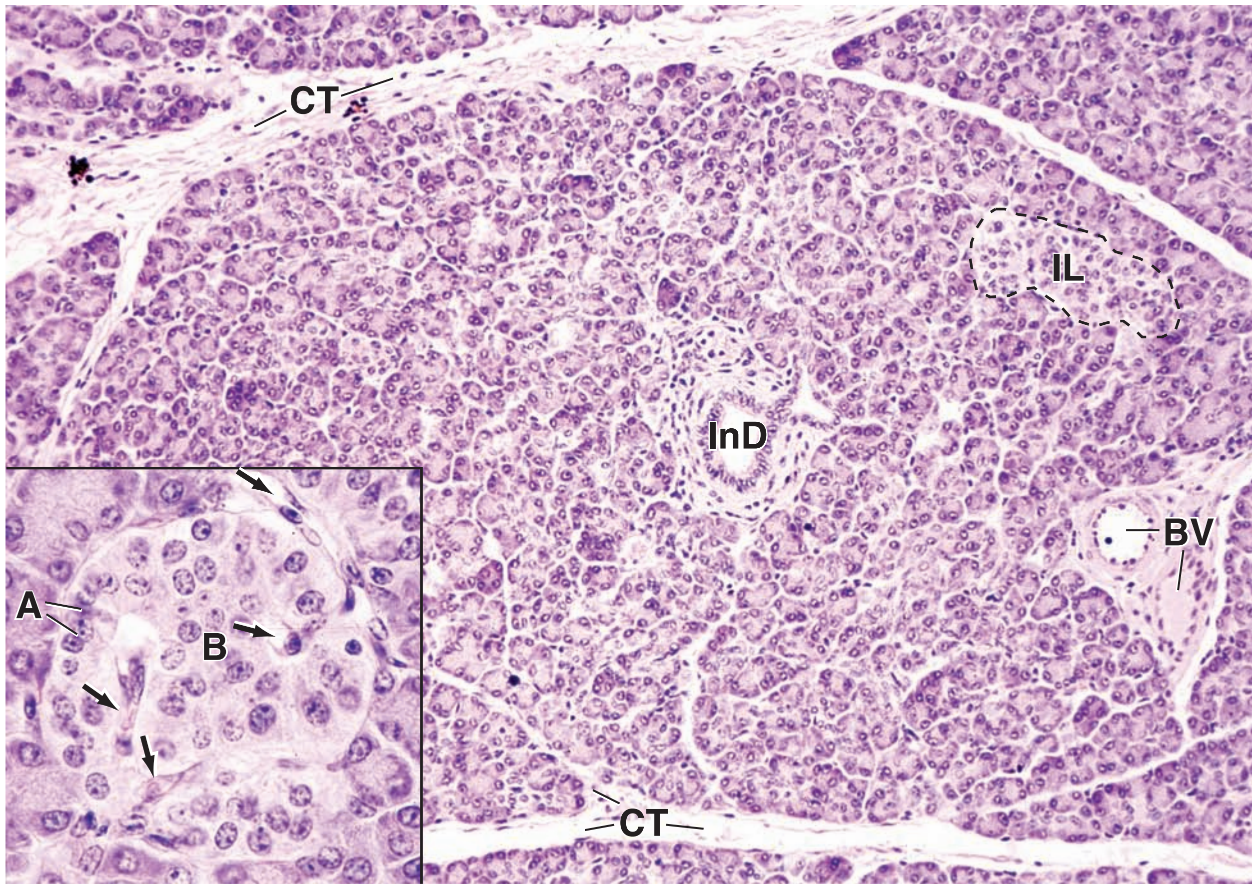
Páncreas, ser humano, H&E, 600 ×.

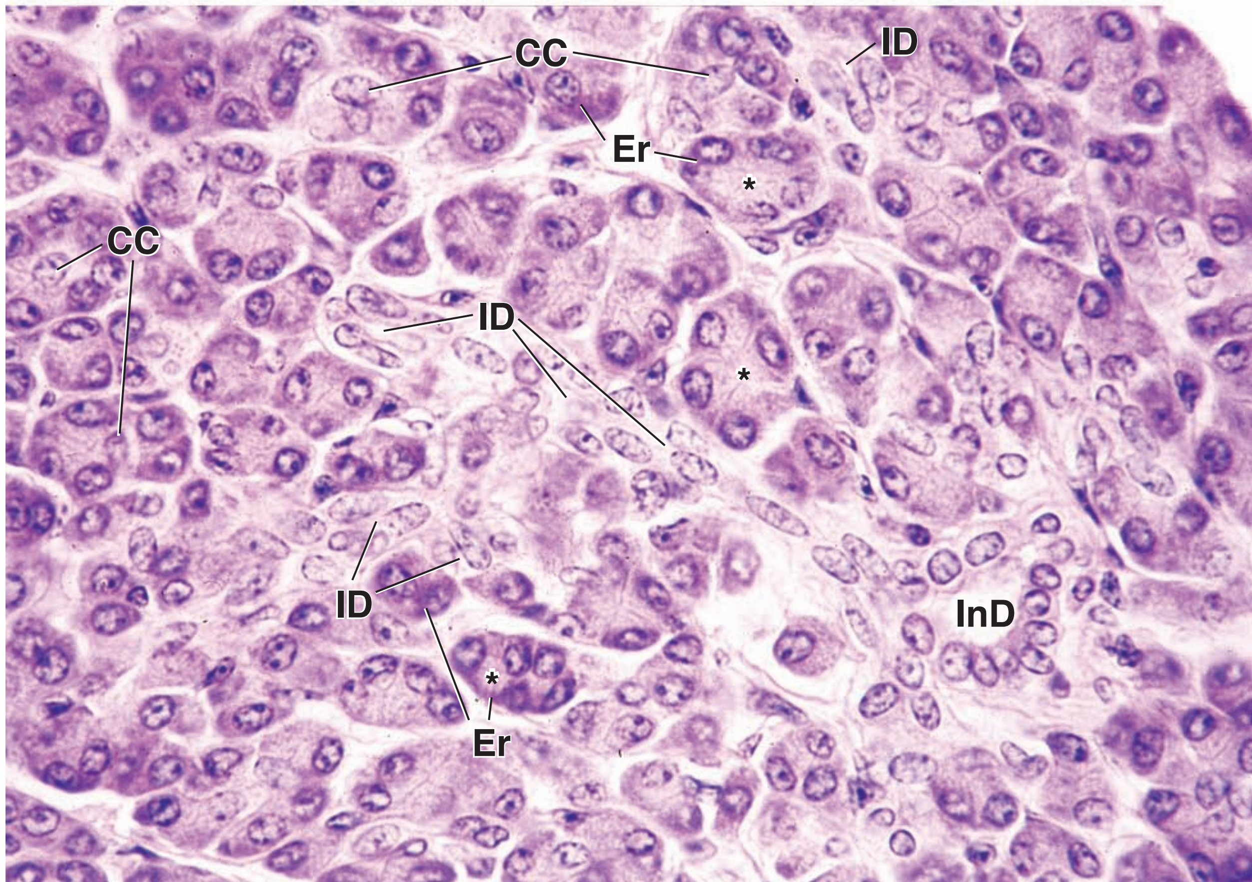
Los **ácinos** del páncreas están compuestos por células serosas. En los cortes, los ácinos presentan siluetas circulares e irregulares. La luz del ácino es pequeña y sólo queda incluida en cortes fortuitos (*asteriscos*). El núcleo está ubicado de manera característica en la región basal de la célula acinosa. Hay una región de intensa basofília contigua al núcleo. Esta región corresponde al ergatoplasma *(Er)* y es el reflejo microscópico óptico del RER que se encarga de la síntesis de las enzimas pancreáticas. En algunos ácinos aparece una célula más clara de ubicación central, cuyo citoplasma no muestra características tintoriales especiales en los cortes de parafina teñidos con H&E. Estas son las **células centroacinosas** *(CC)*. Pertenecen al segmento incial de los conductos intercalares.

La morfología y las relaciones de los conductos intercalares se ilustran particularmente bien en esta imagen. Se debe observar en primer lugar, el **conducto interlobulillar** *(InD)* seccionado en sentido transversal que está compuesto por epitelio cúbico. (No hay conductos estriados en el páncreas). En el conducto intralobulillar desemboca un **conducto intercalar** *(ID)*, que en el corte transversal se ve distante del conducto intralobulillar y después, en el corte longitudinal, se ve en el *centro* de la ilustración a medida que se acerca a su desembocadura. La luz es visible donde el conducto intercalar está seccionado en sentido transversal pero no se ve en el corte longitudinal. Esto se debe a que el plano de corte pasa principalmente a través de las células en lugar de la luz. Como consecuencia de ello, esta fotomicrografía provee una buena imagen de los núcleos de las células del conducto. Son alargados, con su eje mayor orientado en la dirección del conducto. Además, su patrón tintorial es similar al de las células centroacinosas y diferente del de los núcleos de las células parenquimáticas.

Una vez que las células del conducto intercalar se han identificado con seguridad en una parte del corte, sus características tintoriales y su ubicación pueden utilizarse para identificar los conductos intercalares de otras partes del lobulillo, varios de los cuales están señalados *(ID)*.

A, región con más abundancia de células A
B, región con más abundancia de células B
BV, vasos sanguíneos
CC, células centroacinosas
CT, tejido conjuntivo
Er, ergatoplasma
ID, conductos intercalares
IL, islotes de Langerhans
InD, conducto intralobulillar
flechas, capilares
asteriscos, luz de los ácinos


CT
IL
InD
BV
A
B
CT


CC
ID
Er
*
CC
ID
*
ID
InD
*
Er

19

Sistema respiratorio



GENERALIDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

El **sistema respiratorio** está compuesto por dos pulmones y una serie de vías aéreas que los comunican con el exterior. Dentro del pulmón, las vías aéreas se ramifican en tubos cada vez menores hasta alcanzar los espacios aéreos más pequeños, llamados alvéolos (fig. 19-1).

Este sistema cumple tres funciones principales: **conducción del aire**, **filtración del aire** e **intercambio de gases (respiración)**. Esto último ocurre en los alvéolos. Además, el aire que atraviesa la **laringe** sirve para generar los sonidos del habla y el aire que pasa sobre la **mucosa olfatoria** en las **cavidades nasales** transporta estímulos para el sentido del olfato. El sistema respiratorio también cumple, en menor grado, funciones endocrinas (producción y secreción de hormonas) y participa en la regulación de las respuestas inmunitarias a los antígenos inhalados.

Los pulmones se desarrollan a partir del divertículo laringotraqueal del endodermo del intestino anterior y del mesénquima torácico esplánico circundante.

El desarrollo de la **porción superior del sistema respiratorio** que contiene cavidades nasales, senos paranasales, nasofaringe y orofaringe se asocia con el desarrollo de la cavidad bucal.

La **porción inferior del sistema respiratorio** que contiene la laringe, la tráquea, los bronquios con sus divisiones y los pulmones se desarrolla en el embrión como una evaginación ventral del intestino anterior llamada **divertículo laringotraqueal (respiratorio)**. Por lo tanto, el epitelio de las vías respiratorias es de origen endodérmico. Este divertículo inicial se convierte en el mesénquima torácico esplácnico que rodea el intestino anterior. Conforme su extremo distal se agranda, el divertículo forma un **corpúsculo pulmonar** en forma de bulbo. Éste se divide en **corpúsculo bronquial izquierdo** y **derecho**, que aumentan de tamaño para formar el primordio de los **bronquios primarios** izquierdo y derecho. Los corpúsculos bronquiales junto con el mesénquima torácico circundante se diferencian en bronquios lobares con divisiones ulteriores progresivas en bronquios segmentarios. Cada **bronquio segmentario** con sus mesénquima circundante, se diferencia y se divide para formar los **segmentos broncopulmonares** del pulmón. Los cartílagos bronquiales, el músculo liso y otros elementos del tejido conjuntivo derivan del mesénquima torácico.

Las vías aéreas del sistema respiratorio se dividen en una porción conductora y una porción respiratoria.

La **porción conductora** está formada por las vías aéreas que conducen a los sitios de respiración dentro de los pulmones donde ocurre el intercambio de gases. Las vías de conducción comprenden tanto las que están fuera como las que están den-

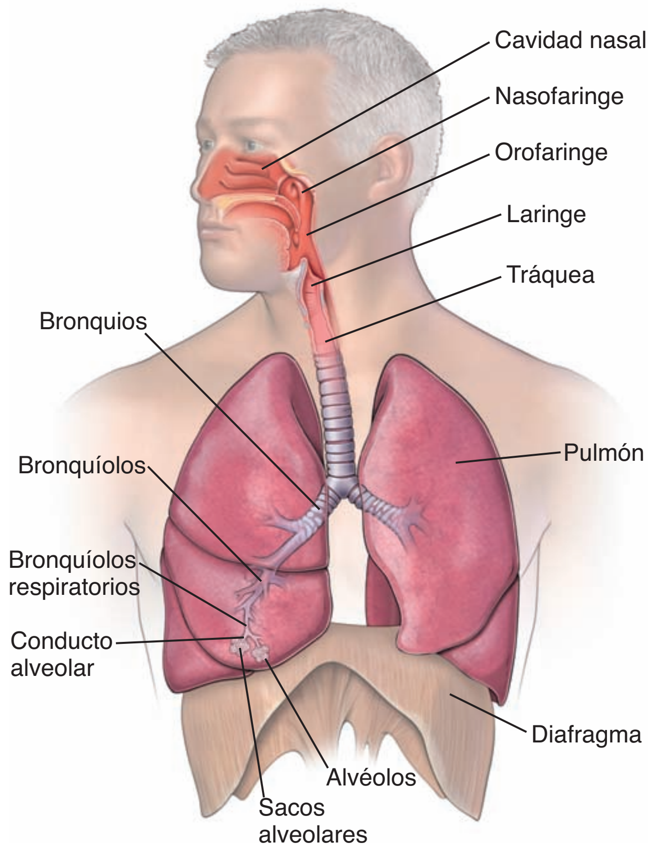


FIGURA 19-1 ▲ Diagrama de las vías respiratorias. Las cavidades nasales, la nasofaringe, la orofaringe, la laringe, la tráquea, los bronquios y los bronquíolos constituyen la porción conductora del sistema respiratorio. La porción respiratoria del sistema, donde se produce el intercambio de gases, está compuesta por los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos.

tro de los pulmones. Las partes de la vía aérea que están fuera de los pulmones son las siguientes:

- **Cavidades nasales**, que corresponden a dos espacios grandes llenos de aire ubicados en la región más proximal del sistema respiratorio (y, durante la respiración forzada, la **cavidad bucal** que se halla ubicada debajo de las cavidades nasales).
- **Nasofaringe**, que se encuentra por detrás de las cavidades nasales y por arriba del nivel del paladar blando y se comunica, por debajo, con la **orofaringe**, la cual está por detrás de la cavidad bucal.
- **Laringe**, que es un órgano tubular hueco provisto de una armazón cartilaginosa y que tiene a su cargo la generación de sonidos.
- **Tráquea**, que consiste en un tubo flexible que se extiende desde la laringe hasta el tórax. Sirve como un conducto para el aire y en el mediastino se bifurca en un par de bronquios principales.
- **Bronquios principales (primarios)**, que se introducen en ambos pulmones a través del hilio.

Dentro de los pulmones, los **bronquios principales** sufren una ramificación extensa para finalmente dar origen a los **bronquíolos** de distribución. Los bronquíolos son la parte final de la porción conductora. En conjunto, los bronquios intrapulmonares y los bronquíolos forman el **árbol bronquial**.

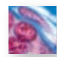
La **porción respiratoria** es la parte de la vía aérea en la cual se produce el intercambio gaseoso. En forma secuencial comprende las siguientes estructuras:

- **Bronquíolos respiratorios**, que participan tanto en la conducción del aire como en el intercambio gaseoso.
- **Conductos alveolares**, que corresponden a vías aéreas alargadas cuya pared está formada exclusivamente por alvéolos.
- **Sacos alveolares**, que son espacios formados por cúmulos de alvéolos.
- **Alvéolos**, que constituyen los sitios primarios de intercambio gaseoso.

Los **vasos sanguíneos** entran en los pulmones junto con los bronquios. Las arterias se ramifican en vasos más pequeños mientras siguen el árbol bronquial dentro del parénquima pulmonar. Los capilares establecen un contacto estrecho con las unidades respiratorias terminales, o sea los alvéolos. Esta relación intima entre los espacios aéreos alveolares y los capilares pulmonares es el fundamento estructural para el intercambio de gases dentro del parénquima pulmonar. Las características esenciales de la irrigación sanguínea pulmonar se describen en las páginas 734-736.

El aire que pasa a través de las vías aéreas tiene que ser acondicionado antes de que alcance las unidades respiratorias terminales.

El **acondicionamiento** del aire se produce en la **porción conductora del sistema respiratorio** e incluye el calentamiento, la humectación y la eliminación de partículas. Las secreciones mucosas y serosas desempeñan un papel importante en el proceso de acondicionamiento. Estas secreciones humedecen el aire y también atrapan las partículas que han conseguido eludir los gruesos pelos cortos especiales, llamados vibrisas, que hay en las cavidades nasales. El moco, aumentado por estas secreciones serosas, también impide la deshidratación del epitelio subyacente por el aire en movimiento. Casi toda la superficie luminal de las vías de conducción está cubierta por moco que es producido por las células caliciformes y las glándulas mucosecretoras de las paredes de estas vías. El moco y las demás secreciones son desplazados hacia la faringe mediante movimientos de barrido coordinados de los cilios y después normalmente se degluten.



CAVIDADES NASALES

Las **cavidades nasales** son cámaras pares separadas por un tabique óseo y cartilaginoso. Son espacios alargados con una base amplia que se localiza sobre los paladares duro y blando y un vértice estrecho que apunta hacia la fosa craneal anterior. El esqueleto de las cavidades nasales está formado por huesos y cartílagos; la mayor parte se encuentra dentro del cráneo a excepción de aquellos de la pequeña región anterior que están encerrados dentro de la **nariz**. Cada cavidad se comunica por delante con el exterior a través de las **narinas** (fosas nasales); por detrás con la nasofaringe a través de las **coanas** y lateralmente con los **senos paranasales** y el **conducto nasolagrimal**, que drena las lágrimas del ojo dentro de la cavidad nasal (fig. 19-2). Las cavidades se dividen en tres regiones:

- **Vestíbulo nasal**, que es un espacio dilatado de la cavidad nasal justo en el interior de las narinas y está tapizado por piel
- **Región respiratoria**, que es la parte más extensa (dos terceras partes inferiores) de las cavidades nasales y está tapizada por la mucosa respiratoria

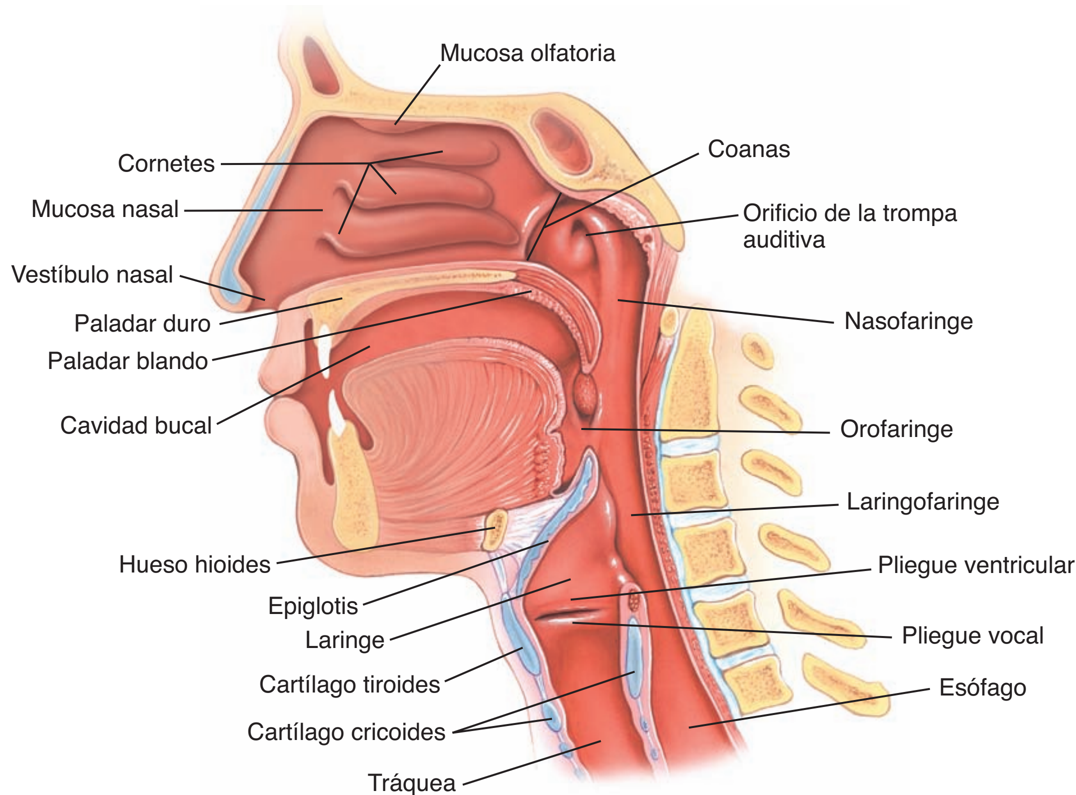


FIGURA 19-2 ▲ Diagrama de la faringe con los sistemas respiratorio y digestivo. La faringe se divide en tres partes: la nasofaringe, la orofaringe y la laringofaringe. Se encuentra detrás de las cavidades nasales y de la cavidad bucal y se extiende caudalmente más allá de la laringe. La faringe es compartida por los sistemas respiratorio y digestivo. Este corte sagital también hemisecciona los cartílagos que forman el esqueleto de la laringe (es decir, la epiglotis y los cartílagos tiroides y cricoides). Se deben observar los pliegues ventricular y vocal en la región media de la laringe, más o menos a la altura del cartílago tiroides. Esta parte de la laringe corresponde a la porción más estrecha del sistema respiratorio y es responsable de generar sonidos por la vibración audible de los pliegues vocales.

- **Región olfatoria**, que se encuentra en el vértice (tercera parte superior) de cada cavidad nasal y está tapizada por una mucosa olfatoria especializada

Vestíbulo de la cavidad nasal

El **vestíbulo nasal** forma una parte de la nariz y se comunica por delante con el exterior. Posee un revestimiento de epitelio estratificado plano que es una continuación de la piel de la cara y contiene una gran cantidad variable de vibrisas que atrapan partículas grandes antes de que sean transportadas por la corriente de aire al resto de la cavidad. También hay glándulas sebáceas y sus secreciones ayudan a atrapar partículas. Hacia atrás, donde termina el vestíbulo, el epitelio estratificado plano se adelgaza y sufre una transición hasta convertirse en el epitelio seudoestratificado ciloíndrico que caracteriza la región respiratoria. En este sitio, no hay glándulas sebáceas.

Región respiratoria de la cavidad nasal

La **región respiratoria** constituye la mayor parte del volumen de las cavidades nasales. Está tapizada por la **mucosa respiratoria** que contiene el epitelio seudostratificado cilíndrico ciliado en su superficie. La lámina propia subyacente se adhiere con firmeza al periostio y al pericondrio del hueso o cartílago contiguo.

La pared medial de la región respiratoria, el **tabique nasal**, es lisa, pero las paredes laterales son irregulares porque tienen repliegues en forma de crestas llamados **cornetes** o cornetes nasales. Los cornetes dividen cada cavidad nasal en espacios aéreos separados y desempeñan una función doble. Aumentan la extensión de la superficie y causan turbulencia en el flujo de aire para permitir un acondicionamiento más eficaz del aire inspirado.

El **epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado** de la mucosa respiratoria está compuesto por cinco tipos celulares:

- **Células ciliadas**, que son células cilíndricas altas con cilios que se proyectan dentro del moco que cubre la superficie del epitelio.
- **Células caliciformes**, que sintetizan y secretan moco.
- **Células en cepillo**, que es una designación general para las células de las vías respiratorias que poseen microvellosidades romas cortas.
- **Células de gránulos pequeños (células de Kulchitsky)**, que se parecen a las células basales pero tienen gránulos de secreción. Son células endocrinas del sistema APUD (v. cuadro 17-3).
- **Células basales**, que son células madres de las que derivan los otros tipos celulares.

El epitelio de la región respiratoria de la cavidad nasal es, en esencia, el mismo que el epitelio que tapiza la mayoría de las partes que siguen en el sistema de conducción. Debido a que el epitelio respiratorio de la tráquea se estudia y se examina en preferencia al de la cavidad nasal, los tipos de células que se acaban de mencionar se comentan en la sección sobre la tráquea (pág. 735).

La mucosa de la región respiratoria calienta, humedece y filtra el aire inspirado.

La **lámina propia** de la mucosa respiratoria posee una red vascular extensa que incluye un juego complejo de asas capilares. La disposición de los vasos permite que el aire inhalado se caliente por la sangre que fluye a través de la parte del asa más cercana a la superficie. Los capilares ubicados cerca de la superficie están dispuestos en hileras; la sangre fluye perpendicular al flujo de aire, de modo semejante a como se encontraría en un sistema mecánico de intercambio de calor. Estos mismos vasos pueden dilatarse y trasudar líquido durante las reacciones alérgicas o las infecciones víricas como el **resfriado común**. La lámina propia, entonces, se distiende por acumulación de líquido y la membrana mucosa adquiere una tumefacción pronunciada con la consiguiente restricción en el paso del aire, lo cual dificulta la respiración. La lámina propia también contiene glándulas mucosas, muchas con semilunas serosas. Sus secreciones suplementan las de las células caliciformes que hay en el epitelio respiratorio.

Al aumentar la extensión de la superficie de la mucosa, los **cornetes** (cornetes nasales) aumentan la eficacia con la que se calienta el aire inspirado. Los cornetes también aumentan la eficacia de filtración del aire inspirado a través del proceso de **precipitación turbulenta**. La corriente de aire es dividida en remolinos por los cornetes. Las partículas en suspensión en la corriente de aire son expulsadas del chorro y se adhieren a la pared cubierta de moco de la cavidad nasal. Las partículas atrapadas en esta capa de moco son transportadas hacia la faringe por medio de los movimientos de barrido coordinados de los cilios y después se degluten.

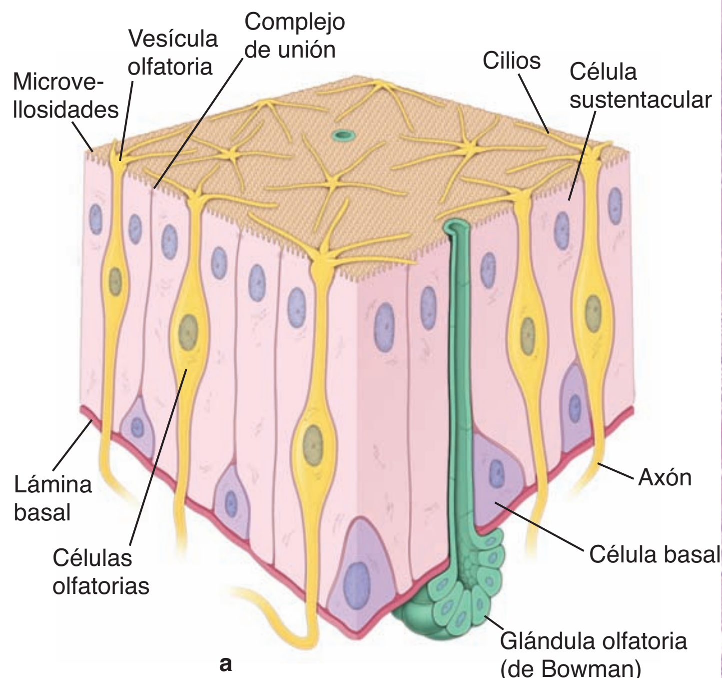
Región olfatoria de la cavidad nasal

La **región olfatoria** se encuentra en parte del techo de cada cavidad nasal y, en una extensión variable, en las paredes lateral y medial contiguas. Está tapizada por una **mucosa olfatoria** especializada. En los tejidos vivos, esta mucosa se distingue por su color pardo amarillento leve causado por pigmento en el **epitelio olfatorio** y las **glándulas olfatorias** asociadas. En los seres humanos, la extensión total de la mucosa olfatoria es de sólo unos 10 cm^2; en los animales con un sentido del olfato agudo, la superficie total de la mucosa olfatoria es mucho más extensa. Por ejemplo, ciertas razas de perro tienen más de 150 cm^2.

La lámina propia de la mucosa olfatoria está en contigüidad directa con el periostio del hueso subyacente (lámina 69, pág. 743). Este tejido conjuntivo contiene una abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios olfatorios amielínicos, nervios mielínicos y glándulas olfatorias.

El epitelio olfatorio, al igual que el epitelio de la región respiratoria, también es seudoestratificado, pero contiene tipos celulares muy diferentes. Además, carece de células caliciformes (fig. 19-3 y lámina 69, pág. 743).

El **epitelio olfatorio** está compuesto por los siguientes tipos celulares:



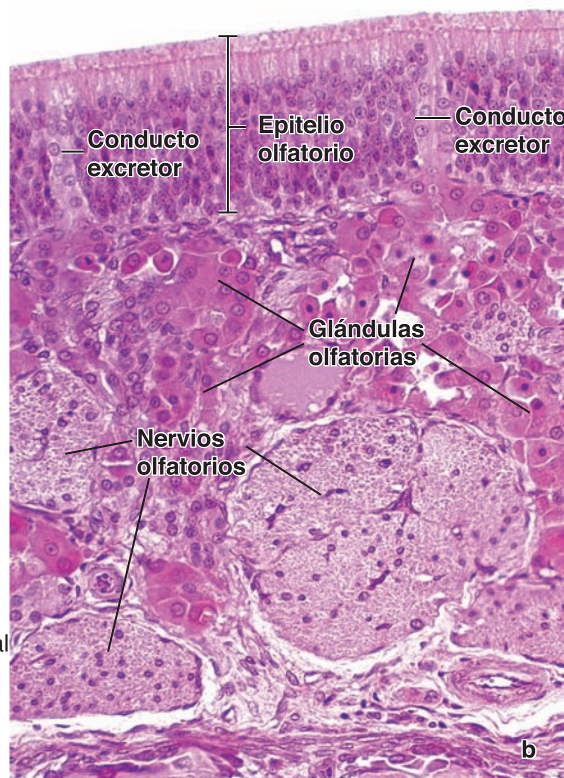


FIGURA 19-3 ▲ Mucosa olfatoria de la cavidad nasal. a. Este diagrama muestra los tres tipos principales de células ubicadas en el epitelio olfatorio: la célula olfatoria, la célula de sostén (sustentacular) y la célula basal. La célula olfatoria es la célula receptora; posee una expansión apical, la vesícula olfatoria, desde la cual se extienden los cilios largos inmóviles. Desde su superficie basal, se extiende un axón hacia el tejido conjuntivo que se reúne con los axones de otras células olfatorias para formar un nervio olfatorio. Las células basales son pequeñas y cúbicas. Están restringidas en la parte basal del epitelio. En cambio, las células de sostén, son cilíndricas y se extienden por todo el espesor del epitelio; sus núcleos se encuentran en la región apical de la célula. Debe observarse la glándula olfatoria (de Bowman) y su conducto excretor que se abre en la superficie de la mucosa. **b.** Fotomicrografía de la mucosa olfatoria. El epitelio olfatorio exhibe núcleos en la mayor parte de su espesor, pero los tipos celulares individuales a los que pertenecen no son discernibles. El tejido conjuntivo subyacente está ocupado en gran parte por numerosas glándulas olfatorias (de Bowman), nervios olfatorios y vasos sanguíneos. Debe notarse que los conductos excretores de las glándulas olfatorias se extienden desde el adenómero glandular hasta la superficie epitelial. 240×.

- **Células receptoras olfatorias**, que son neuronas olfatorias bipolares que ocupan todo el espesor del epitelio y entran en el sistema nervioso central.
- **Células de sostén**, también llamadas células sustentaculares, que son células cilíndricas semejantes a las células gliales y proveen sostén mecánico y metabólico a las células receptoras olfatorias. Sintetizan y secretan proteínas fijadoras de sustancias odoríferas.
- **Células basales**, que son células madres a partir de las cuales se diferencian las nuevas células receptoras olfatorias y las células sustentaculares.
- **Células en cepillo**, que corresponden al mismo tipo celular que aparece en el epitelio de otras partes de la vía aérea.

Las células receptoras olfatorias son neuronas bipolares que poseen una prolongación apical con cilios.

El polo apical de cada **célula receptora olfatoria** tiene una sola **prolongación dendrítica** que se proyecta por arriba de la superficie epitelial como una estructura bulbosa llamada **vesícula olfatoria**. Varios cilios largos y delgados (10 a 23) con cuerpos basales típicos surgen de la vesícula olfatoria y se extienden radialmente en un plano paralelo al de la superficie epitelial (v. fig. 19-3). Los cilios suelen medir hasta 200 μm de longitud y pueden superponerse con los cilios de las células receptoras olfatorias contiguas. Los cilios son considerados inmóviles, si bien algunas investigaciones indican que tendrían una movilidad limitada. El polo basal de la célula da origen a una prolongación axónica amielínica que abandona el compartimento epitelial. Los conjuntos de axones de las células receptoras olfatorias no se reúnen para formar un solo nervio, sino que se agrupan en fascículos que atraviesan la delgada lámina cribosa del hueso etmoides y cruzan la duramadre, la aracnoides y, por último, la piamadre para introducirse en el bulbo olfatorio del encéfalo. Los conjuntos de axones de las células receptoras olfatorias forman el **nervio olfatorio (nervio craneal I)**. Los axones olfatorios son muy frágiles y pueden lesionarse durante los traumatismos cefálicos. Pueden cortarse en forma permanente, lo que produce **anosmia** (pérdida del sentido del olfato).

Estudios autorradiográficos han demostrado que las células receptoras olfatorias tienen una vida útil de alrededor de 1 mes. Si se lesionan, se reemplazan con rapidez. Las células receptoras olfatorias (y algunas neuronas de la división entérica del sistema nervioso autónomo) parecen ser las únicas neuronas en el sistema nervioso que se reemplazan con facilidad durante la vida postnatal.

Mecanismos completos de transducción olfatoria ocurren en los cilios de las células receptoras olfatorias.

Todas las moléculas que participan en la **transducción olfatoria** se encuentran dentro de los cilios largos que surgen de la vesícula olfatoria. Las señales químicas (las sustancias odoríferas) se detectan y se unen en forma selectiva a las **proteínas fijadoras de sustancias odoríferas** (**OBP**, *odorant-binding proteins*) que están concentradas en el moco olfatorio (fig. 19-4). Las OBP son proteínas hidrosolubles pequeñas (de 10 kDa a 30 kDa), que son sintetizadas y secretadas por las células de sostén. En primer lugar, las moléculas de sustancias odoríferas entrantes se solubilizan en el moco y después las OBP actúan como transportadores moleculares que transportan las sustancias odoríferas y las entregan a los **receptores olfatorios (OR)** ubicados en la membrana plasmática de los cilios. Los receptores olfatorios son específicos de las células receptoras olfatorias y pertenecen a la familia de **receptores acoplados a proteínas G** (que se conocen como **G_{olf}**). Cuando son estimulados por sustancias odoríferas, los G_{olf} OR activan la enzima adenilil ciclasa e inician la cascada de fenómenos mediados por adenosina monofosfato cíclico (cAMP) (v. fig. 19-4). Estos fenómenos comprenden la unión del cAMP a conductos proteicos de Na^{+} y Ca^{2+} y la entrada de Na^{+} y Ca^{2+}, la cual es responsable de la despolarización de la membrana plasmática que genera el potencial de acción. Para detectar con precisión los varios miles de moléculas odoríferas conocidas a través de los sólo 350 OR diferentes que se conocen en el ser humano, se requiere un sistema de codificación especial para los diferentes impulsos. Esto se logra mediante un **plan de codificación poblacional**, en el que cada proteína OR se une a distintas sustancias odoríferas con una sensibilidad diferente. Por lo tanto, el sistema olfatorio debe decodificar los impulsos olfatorios provenientes no sólo de una célula individual, sino de toda la población de células que hay en el epitelio olfatorio.

Las células sustentaculares proveen sostén mecánico y metabólico a las células receptoras olfatorias.

Las **células de sostén** son las células más abundantes del epitelio olfatorio. Los núcleos de estas células cilíndricas altas, o células sustentaculares, ocupan una posición más apical en el epitelio que los de los otros tipos celulares, lo cual contribuye a su identificación en la microscopia óptica (v. fig. 19-3 y lámina 69, pág. 743). Estas células poseen microvellosidades abundantes en su superficie apical y muchas mitocondrias. En el citoplasma hay una gran cantidad de cisternas del retículo endoplásmico liso (REL) y, en un grado más limitado, retículo endoplásmico rugoso (RER). También poseen gránulos de lipofuscina. Entre estas células y las células receptoras olfatorias hay uniones adherentes pero faltan las uniones de hendidura y las uniones herméticas. Las células sustentaculares funcionan de una manera comparable a la de las células gliales, porque proveen sostén metabólico (secreción de moléculas OBP) y físico a las células receptoras olfatorias.

Las células en cepillo son células cilíndricas especializadas para la transducción de la percepción general.

El epitelio olfatorio también contiene células que están en una cantidad mucho menor, llamadas **células en cepillo**. Como ya se mencionó, estas células están presentes en el epitelio de otras partes de las vías aéreas de conducción. Con el microscopio electrónico (ME), las células en cepillo exhiben grandes microvellosidades romas en su superficie apical, una característica que les da su nombre. La superficie basal de una célula en cepillo establece contacto sináptico con fibras nerviosas que perforan la lámina basal. Las fibras nerviosas son ramificaciones terminales del **nervio trigémino (nervio craneal V)** que funcionan en la sensibilidad general en lugar de la olfacción. Las células en cepillo parece que participan en la transducción de la estimulación sensitiva general de la mucosa. Además, la presencia de una superficie con microvellosidades, vesículas cerca de la membrana celular apical, y un aparato de Golgi bien desarrollado indican que las células en cepillo pueden podrían cumplir funciones tanto de absorción como de secreción.

Las células basales son las progenitoras de los otros tipos celulares maduros.

Las **células basales** son células redondeadas pequeñas, situadas cerca de la lámina basal. Sus núcleos con frecuencia están invaginados y se sitúan a un nivel por debajo de los núcleos de las células receptoras olfatorias. El citoplasma contiene pocos orgánulos, una característica concordante con su función de célula de reserva o **citoblasto**. Una característica permanente en su diferenciación en células de sostén es la aparición en algunas células basales de evaginaciones que envainan parcialmente la primera porción del axón de la célula receptora olfatoria. De este modo, mantienen una relación con la célula receptora olfatoria incluso en su estado indiferenciado.

Las glándulas olfatorias son una característica distintiva de la mucosa olfatoria.

Las **glándulas olfatorias (glándulas de Bowman)**, una característica distintiva de la mucosa, son glándulas tubuloalveolares serosas ramificadas que envían sus secreciones proteicas hacia la superficie olfatoria a través de conductos (v. fig. 19-3 y lámina 69, pág. 743). Los gránulos de lipofuscina prevalecen en las células glandulares, y en combinación con los gránulos de lipofuscina de las células sustentaculares delepitelio olfatorio, le imparten a la mucosa su coloración natural pardo amarillenta. Conductos excretores cortos compuestos por células cúbicas parten de los adenómeros glandulares y atraviesan la lámina basal hacia el epitelio olfatorio, para seguir hasta la superficie epitelial donde vierten su contenido.

La secreción serosa de las glándulas olfatorias actúa como trampa y solvente para las sustancias odoríferas. El flujo constante desde las glándulas libra la mucosa de los restos de las sustancias odoríferas detectados, de modo que los nuevos olores se pueden percibir de forma continua a medida que aparecen.

La característica de diagnóstico de la región olfatoria de la mucosa nasal en un preparado histológico es la presencia de los nervios olfatorios en combinación con glándulas olfatorias en la lámina propia. Los nervios son particularmente conspicuos debido al diámetro relativamente grande de las fibras amielínicas individuales que contienen (v. figs. 19-3 y 19-4).

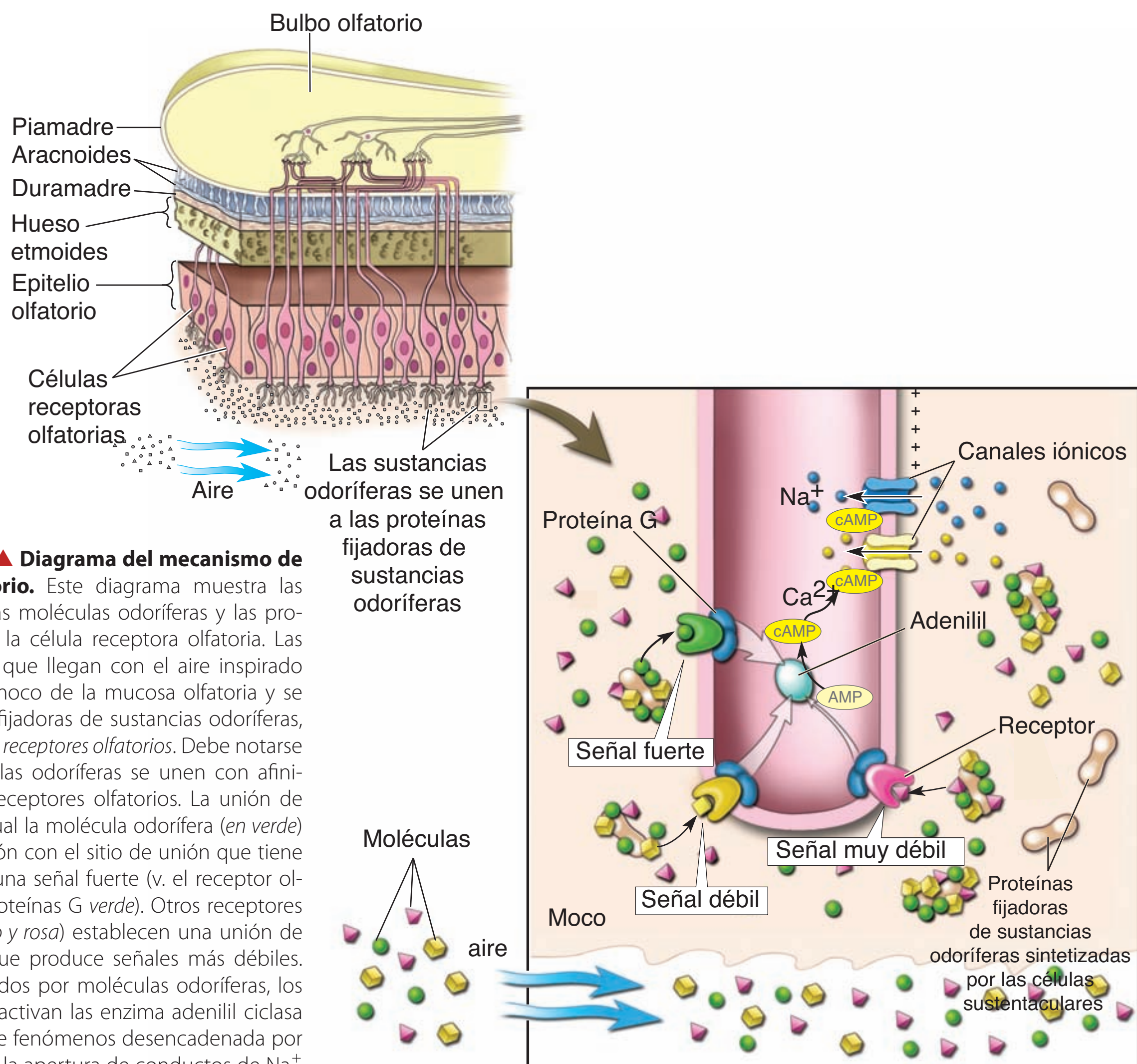
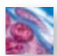


FIGURA 19-4 ▲ Diagrama del mecanismo de transducción olfatorio. Este diagrama muestra las interacciones entre las moléculas odoríferas y las proteínas asociadas con la célula receptora olfatoria. Las moléculas odoríferas que llegan con el aire inspirado se solubilizan en el moco de la mucosa olfatoria y se unen a las proteínas fijadoras de sustancias odoríferas, que las entregan a los *receptores olfatorios*. Debe notarse que distintas moléculas odoríferas se unen con afinidad diferente a los receptores olfatorios. La unión de gran afinidad, en la cual la molécula odorífera (*en verde*) coincide a la perfección con el sitio de unión que tiene el receptor, produce una señal fuerte (v. el receptor olfatorio acoplado a proteínas G *verde*). Otros receptores olfatorios (en *amarillo y rosa*) establecen una unión de menos afinidad, lo que produce señales más débiles. Cuando son estimulados por moléculas odoríferas, los receptores olfatorios activan las enzima adenilil ciclasa e inician la cascada de fenómenos desencadenada por cAMP que conduce a la apertura de conductos de Na^+ y Ca^{2+} específicos. La entrada de Na^+ y Ca^{2+} es responsable de la despolarización de la célula. El potencial de acción generado se transmite por los axones de las células receptoras olfatorias, desde la cavidad nasal hasta el bulbo olfatorio del encéfalo después de atravesar el hueso etmoides y las meninges circundantes.

Senos paranasales

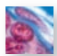
Los senos paranasales son espacios llenos de aire en los huesos de las paredes de la cavidad nasal.

Los **senos paranasales** son extensiones de la región respiratoria de la cavidad nasal y están tapizados por epitelio respiratorio. Los senos reciben su nombre según el hueso en el que se encuentran (es decir, hueso etmoidal, frontal, esfenoides y maxilar). Los senos se comunican con las cavidades nasales a través de orificios estrechos en la mucosa respiratoria. La superficie de la mucosa de los senos es un epitelio delgado ciliado seudocilíndrico estratificado que contiene abundantes células caliciformes. El moco producido en los senos es barrido hacia las cavidades nasales por los movimientos ciliares coordinados. Con frecuencia, los senos paranasales están sujetos al desarrollo de la inflamación aguda por la infección vírica de las vías aéreas superiores. Las infecciones graves pueden necesitar drenaje físico.



FARINGE

La **faringe** comunica las cavidades nasales y bucal con la laringe y el esófago. Permite el paso de aire y alimentos y actúa como cámara de resonancia para la fonación. La faringe está situada por detrás de las cavidades nasales y bucal y se divide regionalmente en **nasofaringe** y **orofaringe**, respectivamente (v. fig. 19-2). Las trompas auditivas (de Eustaquio) comunican la nasofaringe con ambos oídos medios. En la pared de la nasofaringe hay tejido linfático difuso y nódulos linfáticos. La concentración de los nódulos linfáticos en el límite entre las paredes superior y posterior de la faringe se llama **amígdala faríngea**.



LARINGE

La parte de la vía aérea que se encuentra entre la orofaringe y la tráquea es la **laringe** (v. fig. 19-2). Este segmento tubular complejo del sistema respiratorio está formado por placas irregulares de cartílago hialino y elástico (la epiglotis y las apófisis vocales de los cartílagos aritenoides). Además de servir como un conducto para el paso del aire, la laringe es el órgano de la fonación.

Los pliegues vocales controlan el flujo de aire a través de la laringe y vibran para producir sonido.

Los **pliegues vocales**, también conocidos como cuerdas vocales, son dos repliegues de la mucosa que se proyectan dentro la luz de la laringe (fig. 19-5 y lámina 70, pág. 745). Están orientados en una dirección anteroposterior y definen los límites laterales de la abertura de la laringe, el **orificio glótico**. Dentro de cada pliegue vocal hay un ligamento de sostén y un tejido osteomuscular. Los ligamentos y los músculos intrínsecos de la laringe unen las placas cartilaginosas contiguas y generan la tensión en los pliegues vocales para abrir y cerrar la glotis. Los **músculos extrínsecos de la laringe** se insertan en los cartílagos de la laringe, pero se originan en estructuras extralaríngeas. Estos músculos mueven la laringe durante la **deglución**.

El aire expulsado de los pulmones que pasa a través de la glotis (rima glottidis), un espacio estrecho, causa la vibración de los pliegues vocales. Las vibraciones cambian al modificarse la tensión aplicada en los pliegues vocales y el diámetro del orificio glótico. Esta modificación de las vibraciones produce sonidos de diferentes **tonos**. Los sonidos generados en la laringe durante el proceso de **fonación** se modifican en las porciones superiores del sistema respiratorio (nasofaringe, cavidades nasales y senos paranasales), en la cavidad bucal (paladares blando y duro, lengua, dientes, labios, etc.), y en la orofaringe para producir los sonidos individuales del lenguaje (vocales y consonantes diferentes).

Los pliegues ventriculares ubicados por arriba de los pliegues vocales son las "cuerdas vocales falsas".

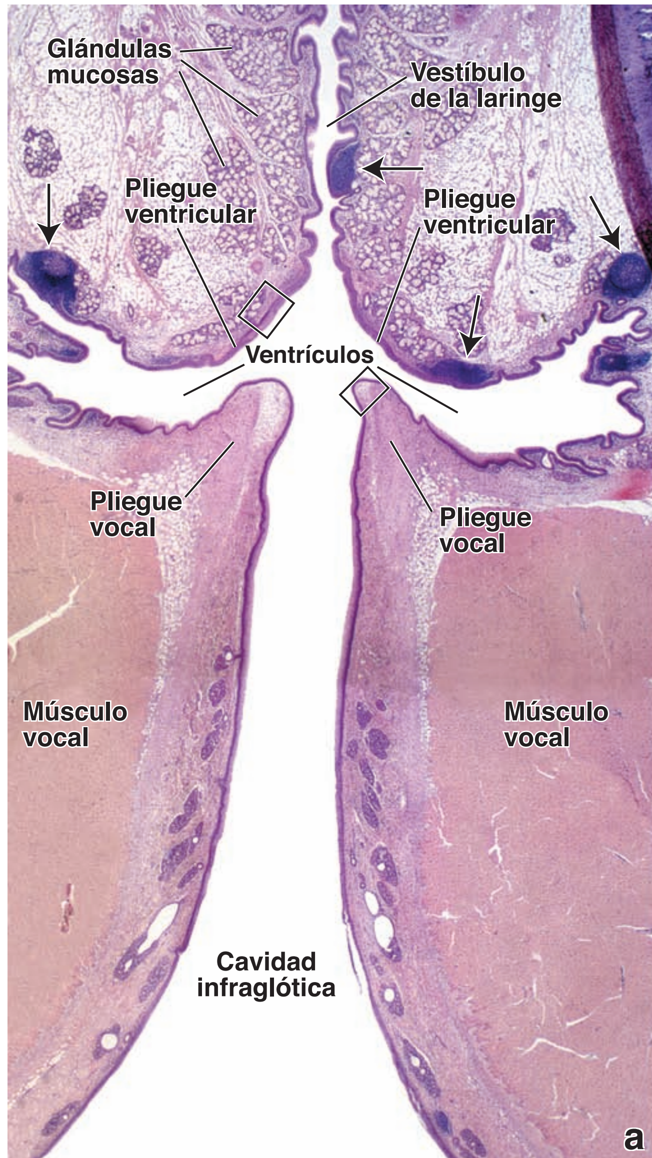
Por arriba de los pliegues vocales hay un receso alargado en la laringe llamado **ventrículo**. Justo más arriba hay otro par de

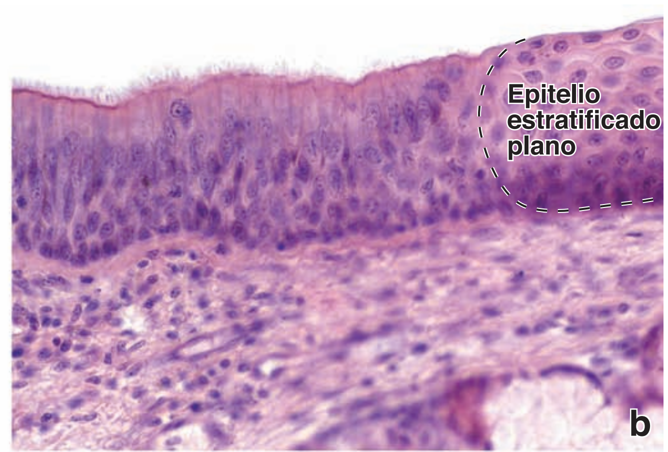
CUADRO 19–1 Correlación clínica: metaplasia escamosa en las vías respiratorias

En la **mucosa respiratoria** humana, el epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado puede cambiar a epitelio estratificado plano. Este cambio de epitelio cilíndrico a epitelio plano, se conoce como **metaplasia columnoescamosa** o simplemente, **metaplasia escamosa**. Las alteraciones epiteliales de esta clase son reversibles y se caracterizan por el cambio desde un tipo de célula madura bien diferenciada a un tipo diferente de célula adulta. Una célula madura dado no se transforma en otro tipo de célula madura; más bien, la proliferación de las células basales da origen al nuevo tipo de célula diferenciada. Se considera que estos cambios celulares están controlados y son adaptativos.

La metaplasia escamosa es normal en las porciones más expuestas y redondeadas de los cornetes nasales, en los pliegues vocales y en algunas otras regiones.

No obstante, los cambios en el carácter del epitelio de la vía aérea pueden ocurrir en otros sitios cuando el patrón del flujo de aire se altera o cuando el aire es impulsado con fuerza, como en la tos crónica. Por lo general, en la **bronquitis crónica** y en las **bronquiectasias**, es típico que el epitelio normal de las vías respiratorias en ciertas regiones cambie a estratificado plano. El epitelio modificado es más resistente al estrés físico y a las agresiones, pero es menos eficaz desde el punto de vista funcional. En los fumadores, ocurre un cambio epitelial semejante. En un primer momento, los cilios en las células ciliadas pierden su patrón de batido sincrónico a causa de los elementos nocivos en el humo. Como resultado, se altera la eliminación de la mucosidad. Para compensar, la persona comienza a toser, lo que facilita la expulsión del moco acumulado en las vías respiratorias, en particular en la tráquea. Con el tiempo, la cantidad de células ciliadas disminuye a causa de la tos crónica. Esta reducción de la cantidad de células ciliadas perjudica aún más el epitelio normal y conduce al reemplazo por un epitelio estratificado plano en los sitios afectados de la vía aérea. Si los factores (es decir, el consumo de tabaco) que predisponen a la metaplasia escamosa no se eliminan, el epitelio metaplásico pueden sufrir una transformación maligna. Por lo tanto, una de las dos formas más comunes de cáncer en las vías respiratorias, el **carcinoma de células escamosas**, tiene su origen en las células metaplásicas escamosas.





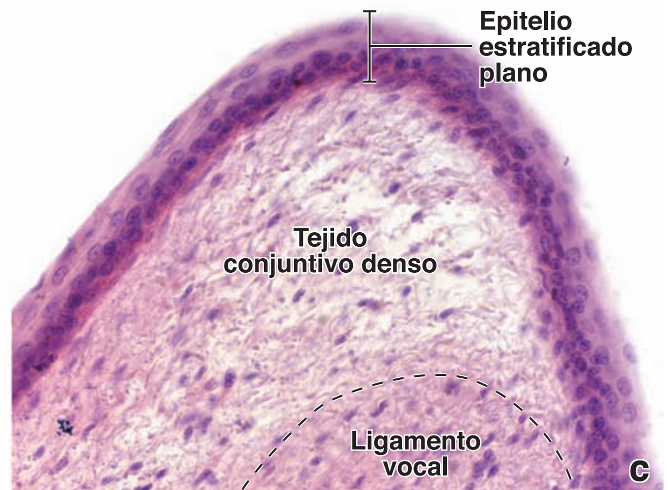


FIGURA 19-5 ▲ Fotomicrografía de un corte frontal de la laringe. a. Esta fotomicrografía muestra tres partes de la laringe: el vestíbulo, por arriba de los pliegues ventriculares; los ventrículos entre los pliegues vestibulares y por arriba de los pliegues vocales y la cavidad infraglótica, que se extiende desde los pliegues vocales hasta el cartílago cricoides. Cabe notar que las glándulas mucosas son prominentes en los pliegues ventriculares y que éstos están revestidos por epitelio seudoestratificado ciliado típico. El pliegue vocal está compuesto por el epitelio, el ligamento vocal y el músculo vocal subyacente. Dentro de la mucosa de la laringe también hay nódulos linfáticos abundantes (*flechas*). 10×. **b.** Gran aumento de la región del pliegue ventricular indicado por el *rectángulo superior* en **a**, que a la *izquierda* permite ver el epitelio seudoestratificado ciliado que tapiza la mayor parte de la laringe. Muchos adultos no fumadores y prácticamente todos los fumadores tienen placas de epitelio estratificado plano, como se ve a la *derecha* de la fotomicrografía. 240×. **c.** El aumento mayor de la superficie del pliegue vocal indicado por el *rectángulo inferior* en **a**, permite ver el epitelio estratificado plano normal en este sitio. Justo debajo del epitelio está el tejido conjuntivo conocido como espacio de Reinke. Este sitio de importancia clínica carece de vasos linfáticos y está poco vascularizado. El ligamento vocal, delimitado por la *línea de puntos,* se ve en la parte inferior de la fotomicrografía. 240×.

repliegues de la mucosa llamados **pliegues ventriculares** o cuerdas vocales falsas (v. fig. 19-5 y lámina 70, pág. 745). Estos pliegues no tienen tejido muscular intrínseco como las cuerdas vocales verdaderas y, por lo tanto, no modulan en la fonación. Sin embargo, los pliegues ventriculares y el ventrículo laríngeo son importantes para crear **resonancia**. La inflamación y la tumefacción de la laringe causadas por virus (como el virus del resfriado común) y otros agentes microbianos recibe el nombre de **laringitis aguda**. Los síntomas de la laringitis aguda pueden comprender disfonía (ronquera) o, en casos más graves, afonía (pérdida total de la voz), tos y dificultad deglutoria y respiratoria. La **laringitis crónica** suele ser causada por la exposición prolongada a agentes irritantes como el humo del tabaco, el polvo o el aire contaminado.

La laringe tiene un revestimiento de epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado y epitelio estratificado plano.

La superficie luminal de las **cuerdas vocales verdaderas** está cubierta por **epitelio estratificado plano**, como lo está la mayor parte de la epiglotis (lámina 70, pág. 745). El epitelio sirve para proteger la mucosa de la abrasión causada por la corriente de aire en movimiento rápido. El resto de la laringe se alinea con el epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado que caracteriza la vía respiratoria (v. fig. 19-5 y lámina 70,

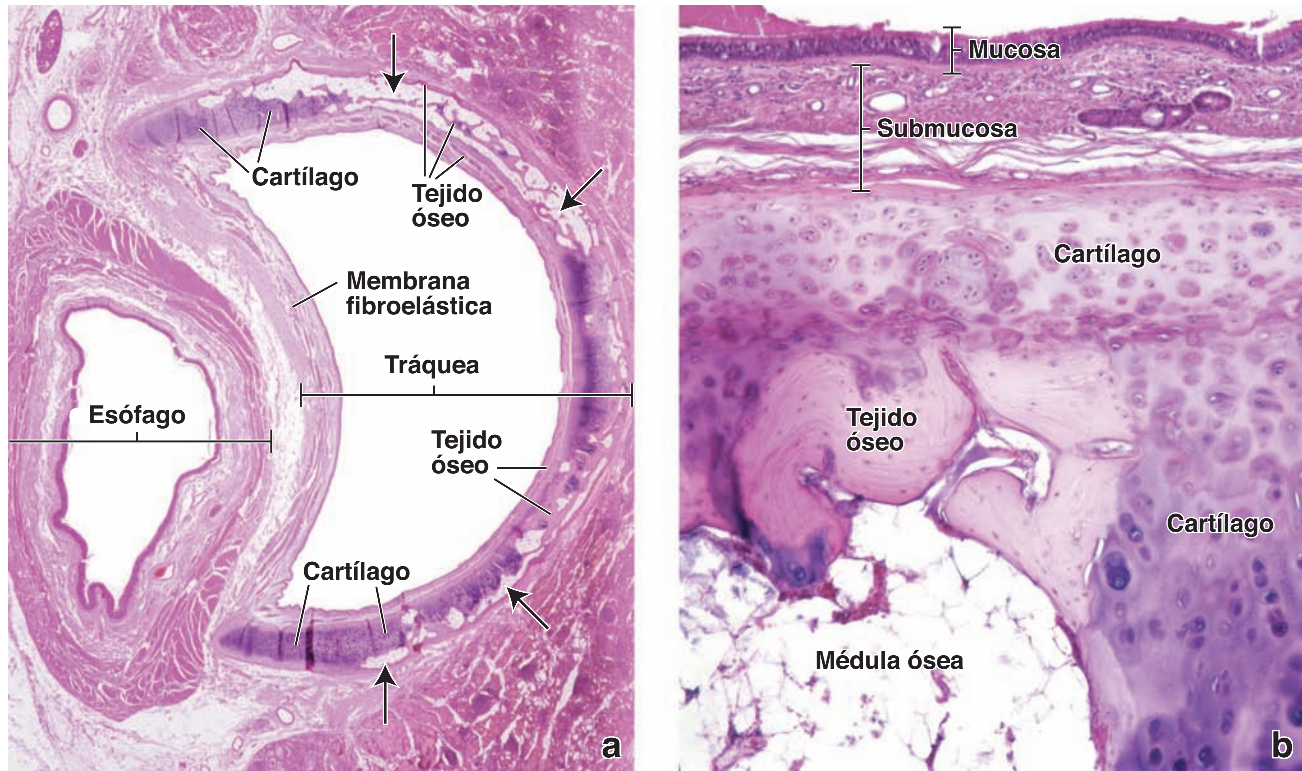


FIGURA 19-6 ▲ Fotomicrografía de un corte transversal de la tráquea y el esófago. a. Esta muestra, obtenida de una persona de edad avanzada, permite ver la relación entre la tráquea y el esófago en la base del cuello. Los anillos cartilaginosos traqueales, que mantienen permeable la tráquea, tienen forma de C. La brecha en el cartílago, donde la tráquea es contigua a la pared del esófago, es cerrada por una membrana fibroelástica. Esta membrana contiene el músculo traqueal y glándulas seromucosas abundantes. En esta muestra, el anillo traqueal se ha transformado, en parte, en tejido óseo, un proceso que ocurre en la vejez. El material basófilo es cartílago, mientras que el material eosinófilo es tejido óseo. Las regiones muy pálidas (*flechas*) corresponden a espacios medulares. 3,25 ×. **b.** Esta fotomicrografía de gran aumento muestra una región del anillo traqueal que se ha transformado parcialmente en hueso. La parte superior de la imagen muestra la mucosa y la submucosa traqueal. Por debajo hay una parte del anillo traqueal. En esta región particular, una porción sustancial del cartílago ha sido reemplazada por tejido óseo y médula ósea. El tejido óseo presenta laminillas típicas y osteocitos. En cambio, en el tejido cartilaginoso, se ven nidos (grupos) de condrocitos. 100 ×.

pág. 745). El tejido conjuntivo de la laringe contiene glándulas mucoserosas mixtas que secretan a través de conductos hacia la superficie mucosa de la laringe.

 TRÁQUEA

La **tráquea** es un tubo corto y flexible de unos 2,5 cm de diámetro y unos 10 cm de longitud. Sirve como un conducto para el paso del aire; además, su pared contribuye al acondicionamiento del aire inspirado. La tráquea se extiende desde la laringe hasta aproximadamente la mitad del tórax, donde se divide en dos **bronquios principales (primarios)**. La luz de la tráquea permanece abierta debido a la disposición de sus anillos cartilaginosos.

La pared de la tráquea está compuesta por cuatro capas bien definidas:

- **Mucosa**, compuesta por un epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado y una lámina propia con fibras elásticas abundantes.
- **Submucosa**, compuesta por un tejido conjuntivo apenas más denso que el de la lámina propia.
- **Cartílago**, compuesta por cartílagos hialinos con forma de C.
- **Adventicia**, compuesta por tejido conjuntivo que adhiere la tráquea a las estructuras contiguas.

Una característica singular de la tráquea es la presencia de una serie de cartílagos hialinos con forma de C, apilados uno encima de otro, para formar una estructura de sostén (fig. 19-6). Estos cartílagos, que podrían describirse como un armazón esquelético, impiden el colapso de la luz traqueal sobre todo durante la espiración. El tejido fibroelástico y el músculo liso, el músculo traqueal, cierran la brecha entre los extremos libres de los cartílagos con forma de C en la cara posterior de la tráquea, contigua al esófago.

Epitelio traqueal

El epitelio traqueal es semejante al epitelio seudoestratificado de otras partes de la vía aérea de conducción.

Los tipos celulares principales del epitelio traqueal son las células cilíndricas ciliadas, las células mucosas (caliciformes) y las células basales (figs. 19-7 y 19-8). También hay células en cepillo, pero en pequeñas cantidades, así como células granulares pequeñas.

- Las **células ciliadas**, que son el tipo celular traqueal más abundante, se extienden a través de todo el espesor del epitelio. En los cortes histológicos, los cilios se ven como pelos cortos que se proyectan desde la superficie celular apical (lámina 71, pág. 747). Cada célula tiene unos 250 cilios. Justo debajo se ve una línea oscura que está formada por los cuerpos basales de cilios dispuestos uno al lado del otro (fig. 19-9). Los cilios proveen un movimiento de barrido coordinado de la cubierta mucosa desde las partes más distales de las vías aéreas hacia la faringe. En efecto, las células

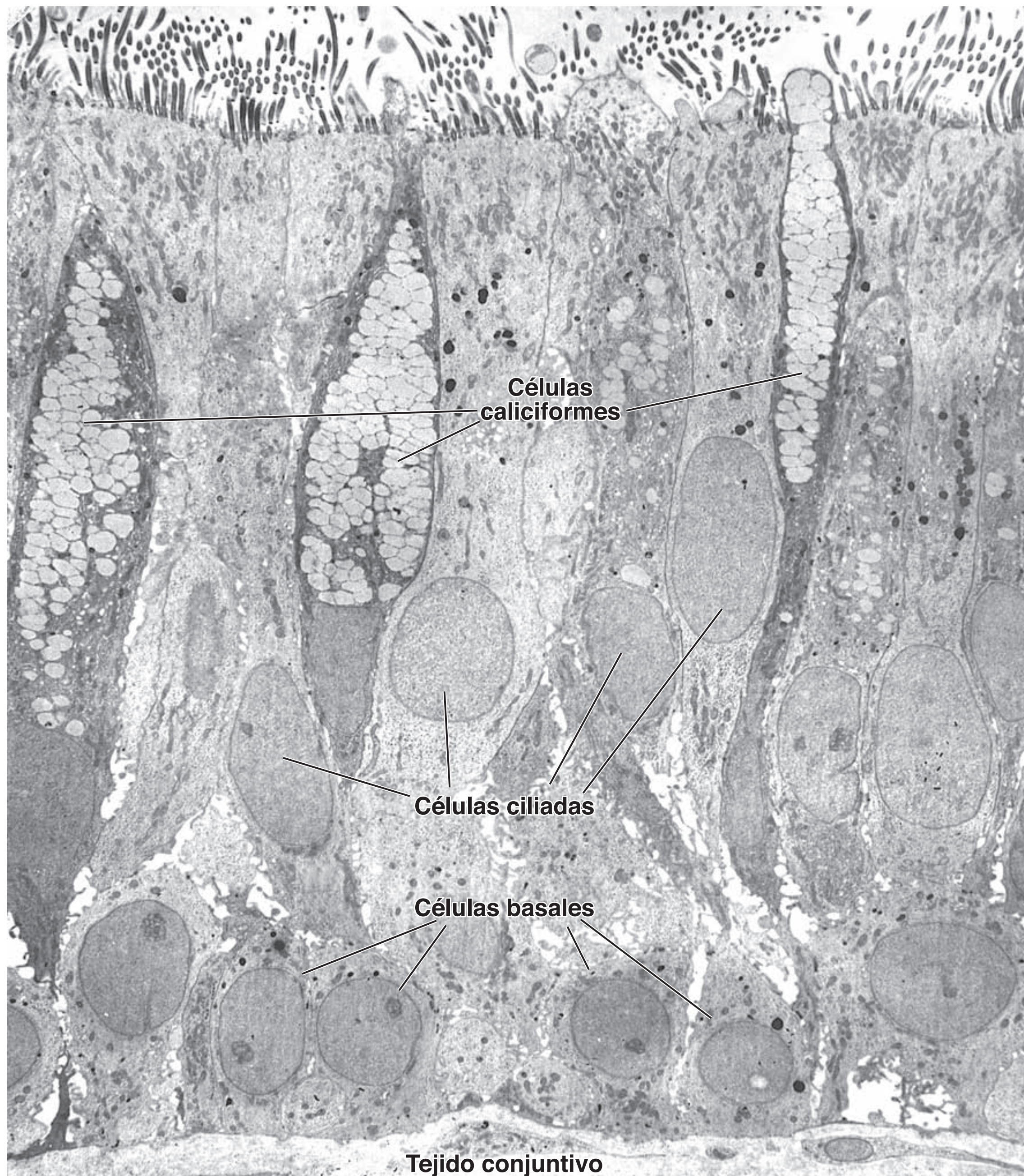


FIGURA 19-7 ▲ Fotomicrografía electrónica de una tráquea humana. Esta fotomicrografía electrónica muestra los tres tipos celulares principales de este epitelio respiratorio. Están representados por células epiteliales ciliadas que se extienden hasta la superficie, donde tienen los cilios; células caliciformes con gránulos de mucinógenos y células basales, que se limitan a la porción basal de la capa epitelial cerca del tejido conjuntivo. 1 800 × (gentileza del Dr. Johannes A. G. Rhodin).

ciliadas actúan como una "**barredora mucociliar**" que sirve como un mecanismo protector importante para la eliminación de pequeñas partículas inhaladas de los pulmones.

- Las **células mucosas** tienen un aspecto similar al de las células caliciformes intestinales y por ello a menudo se designan con el mismo nombre. Están dispersas entre las células ciliadas y también se extienden a través de todo el espesor del epitelio (v. fig. 19-9). Se identifican con facilidad en la microscopia óptica después de que han acumulado gránulos de mucinógeno en su citoplasma. Si bien es típico que el mucinógeno haya desaparecido en los preparados teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), la identidad de la célula se torna evidente por la región clara restante en el citoplasma y la falta de los cilios en la superficie apical. A diferencia de lo que ocurre con las células ciliadas, la cantidad de las células mucosas aumenta en la irritación crónica de las vías aéreas.
- Las **células en cepillo** poseen las mismas características generales que las descritas para el epitelio respiratorio de la cavidad nasal (fig. 19-10). Son células cilíndricas con microvellosidades romas. La superficie basal de las células está en contacto sináptico con una terminación nerviosa aferente (sinapsis epiteliodendrítica). Por lo tanto, la célula en cepillo se considera una célula receptora.
- Las **células granulares pequeñas (células de Kulchitsky)** son los equivalentes respiratorios de la clase general de **células enteroendocrinas** del intestino y sus derivados (v. fig. 19-10). Su presencia se explica por el desarrollo de las vías respiratorias y los pulmones a partir de una evaginación del intestino primitivo. Las células granulares pequeñas suelen aparecer individualmente en

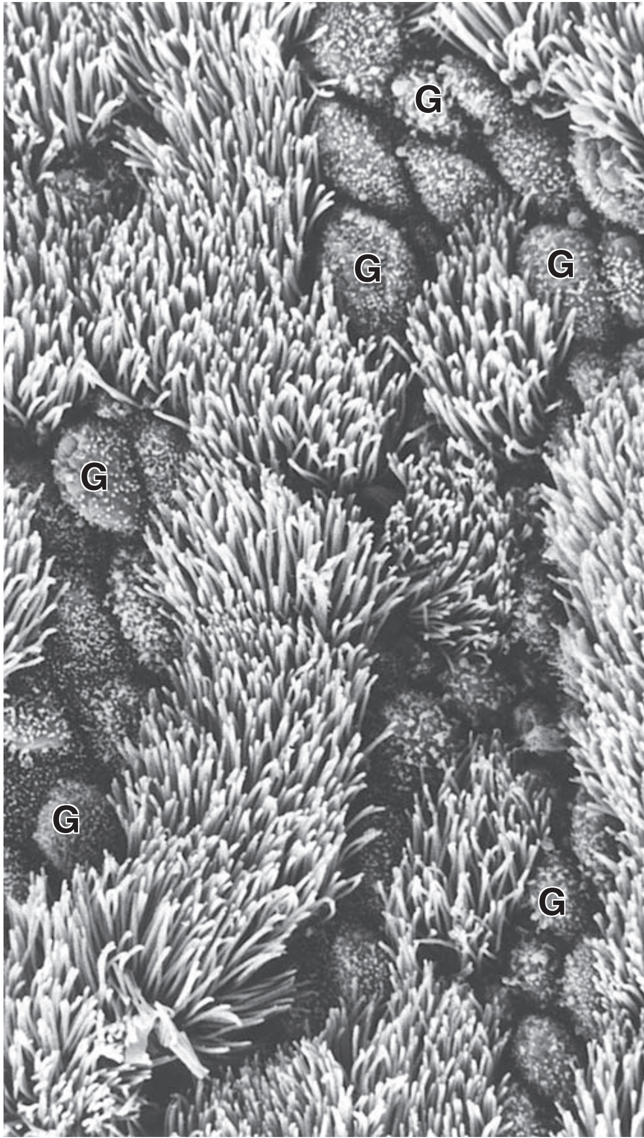


FIGURA 19-8 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie luminal de un bronquio. Las células no ciliadas son las células caliciformes (*G*). Su superficie se caracteriza por pequeñas microvellosidades romas que le dan un aspecto punteado a la célula con este poco aumento. En el resto de la fotomicrografía aparecen los cilios de las numerosas células ciliadas. Se debe notar su disposición "sincrónica" (es decir, inclinándose de manera uniforme en la misma dirección) en esta imagen, como estaban cuando se fijaron en un momento específico durante su movimiento de onda. 1 200 ×.

la tráquea y están dispersas en muy poca cantidad entre los otros tipos de células. Con el microscopio óptico son difíciles de distinguir de las células basales a menos que se utilicen técnicas especiales, como la impregnación argéntica, en la que la plata reacciona con los gránulos. El núcleo está situado cerca de la membrana basal; el citoplasma es un poco más extenso que el de las células basales más pequeñas. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET), a veces se ve una prolongación citoplasmática con su extremo adelgazado, que se extiende hacia la luz. Además, con el MET, también se comprueba que en el citoplasma hay muchos gránulos de centro denso limitado por membrana. En un tipo de célula de gránulos pequeños, la secreción es una **catecolamina**. Un segundo tipo de célula produce hormonas polipeptídicas como la **serotonina**, la **calcitonina** y el **péptido liberador de gastrina (bombesina)**. Algunas células granulares pequeñas parecen estar inervadas. La función de estas células no se conoce bien. Algunas se reúnen en grupos en asociación con fibras nerviosas y forman corpúsculos neuroepiteliales, que se cree que participan en los reflejos que regulan el calibre de la vía aérea o de los vasos sanguíneos.

- Las **células basales** sirven como una población celular de reserva que mantiene el reemplazo de células individuales en el epitelio. Las células basales tienen la tendencia a ser prominentes porque sus núcleos forman una hilera muy cerca de la lámina basal. Si bien en este mismo nivel general dentro del epitelio hay núcleos de otras células, son relativamente escasos. Por lo tanto, la mayor parte de los núcleos cercanos a la membrana basal pertenecen a las células basales.

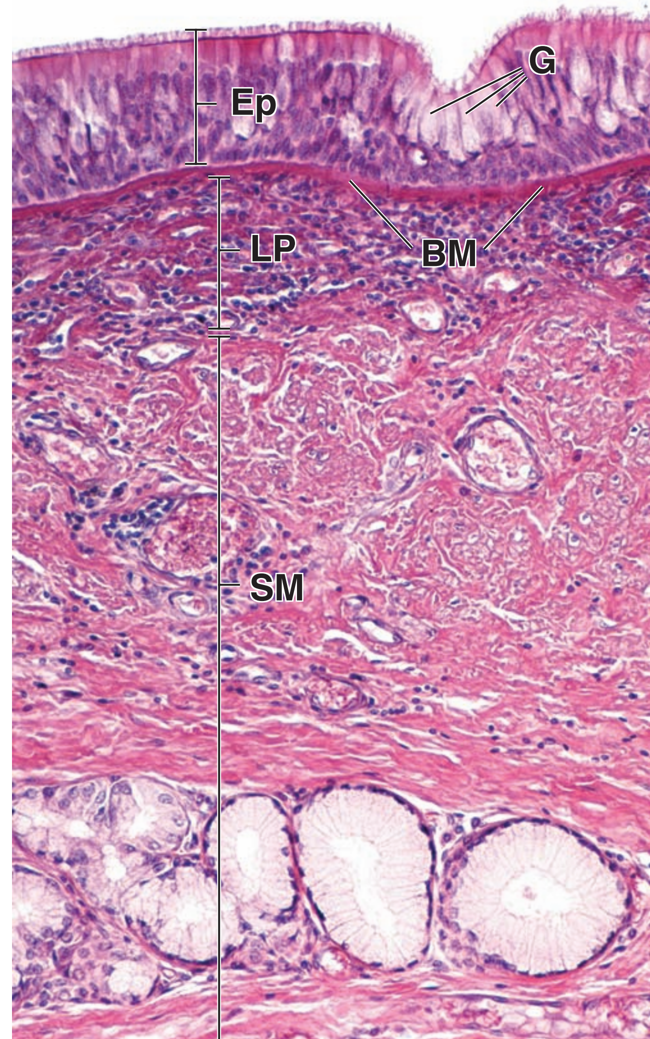


FIGURA 19-9 ▲ Fotomicrografía del epitelio traqueal. Hay tres tipos de células principales en el epitelio traqueal (*Ep*): células cilíndricas ciliadas; células caliciformes (*G*) mucosecretoras dispersas entre las células ciliadas y células basales, que están cerca de la membrana basal (*BM*). Las células cilíndricas ciliadas se extienden desde la membrana basal hasta la superficie. En su superficie libre, tienen cilios abundantes que, en conjunto, parecen las cerdas de un cepillo. En la base de los cilios se ve una línea eosinófila densa. Esto se debe a la acumulación lineal de estructuras denominadas cuerpos basales, situadas en el extremo proximal de cada cilio. Si bien en los preparados teñidos con H&E no es habitual que se vean las membranas basales, una estructura identificada como tal se ve con regularidad debajo del epitelio de la tráquea humana. La lámina propia (*LP*) subyacente consiste en tejido conjuntivo laxo. La submucosa (*SM*) que está más abajo contiene tejido conjuntivo denso irregular con vasos sanguíneos y linfáticos, nervios y abundantes glándulas traqueales mucosecretoras. 400 ×.

Membrana basal, lámina propia y submucosa

El epitelio traqueal se caracteriza por una "membrana basal" gruesa.

Situada bajo del epitelio traqueal, hay una capa bien definida que normalmente recibe el nombre de **membrana basal** (v. fig. 19-9). Suele aparecer como un estrato poco teñido, vítreo u homogéneo, de entre 25 µm y 40 µm de espesor. La microscopia electrónica permite observar que consiste en fibras colágenas muy juntas ubicadas justo debajo de la lámina basal epitelial. Desde el punto de vista estructural, puede considerarse una lámina reticular muy gruesa y densa y, como tal, es una parte de la lámina propia. En los fumadores, en particular en los que padecen **tos crónica**, esta capa puede ser bastante más gruesa, lo cual es una respuesta a la irritación de la mucosa. En las personas con **asma**, la membrana basal también es más gruesa y más pronunciada, sobre todo a la altura de los bronquíolos.

El límite entre la mucosa y la submucosa está definido por una membrana elástica.

La **lámina propia**, con exclusión de la parte designada como membrana basal, aparece como un tejido conjuntivo laxo típico. Es muy celular y contiene linfocitos abundantes, muchos de los cuales infiltran el epitelio. Los otros tipos celulares que se ven en esta capa son plasmocitos, mastocitos, eosinófilos y fibroblastos. En la lámina propia y en la submucosa de la pared traqueal siempre hay tejido linfático en las formas difusa y nodular. También se encuentra en otras partes del sistema respiratorio que intervienen principalmente en la conducción del aire. Este tejido linfático es el equivalente, en cuanto a desarrollo y función, del **tejido linfático asociado con los bronquios (BALT)**. Dispersas entre las fibras colágenas hay una gran cantidad de fibras elásticas. Donde termina la lámina propia, el material elástico es más abundante, y en las muestras teñidas para detectar estas fibras, se ve una banda bien definida de material elástico. Esta banda o **membrana elástica** marca el límite entre la lámina propia y la submucosa. Sin embargo, en los preparados teñidos con H&E, este límite no es obvio.

La **submucosa** es diferente de la submucosa de la mayoría de los demás órganos, donde este tejido conjuntivo es característicamente denso. En la tráquea, la submucosa es un tejido conjuntivo bastante laxo, similar en aspecto al de la lámina propia, lo cual dificulta la determinación del sitio donde comienza. Es característico que desde la lámina propia se extiendan tejido linfático difuso y nódulos linfáticos dentro de esta capa. La submucosa contiene los vasos sanguíneos de distribución y los vasos linfáticos mayores de la pared traqueal. En la submucosa también hay glándulas compuestas por ácinos mucosecretores con semilunas serosas. Sus conductos consisten en un epitelio simple cúbico y se extienden a través de la lámina propia para llevar el producto de secreción, en su mayor parte glucoproteínas, hacia la superficie epitelial. Las glándulas son especialmente abundantes en el espacio sin cartílago que hay en la parte posterior de la tráquea. Algunas penetran la capa muscular en este sitio y, por lo tanto, también ocupan la adventicia. La capa submucosa termina cuando sus fibras de tejido conjuntivo se mezclan con el pericondrio del cartílago.

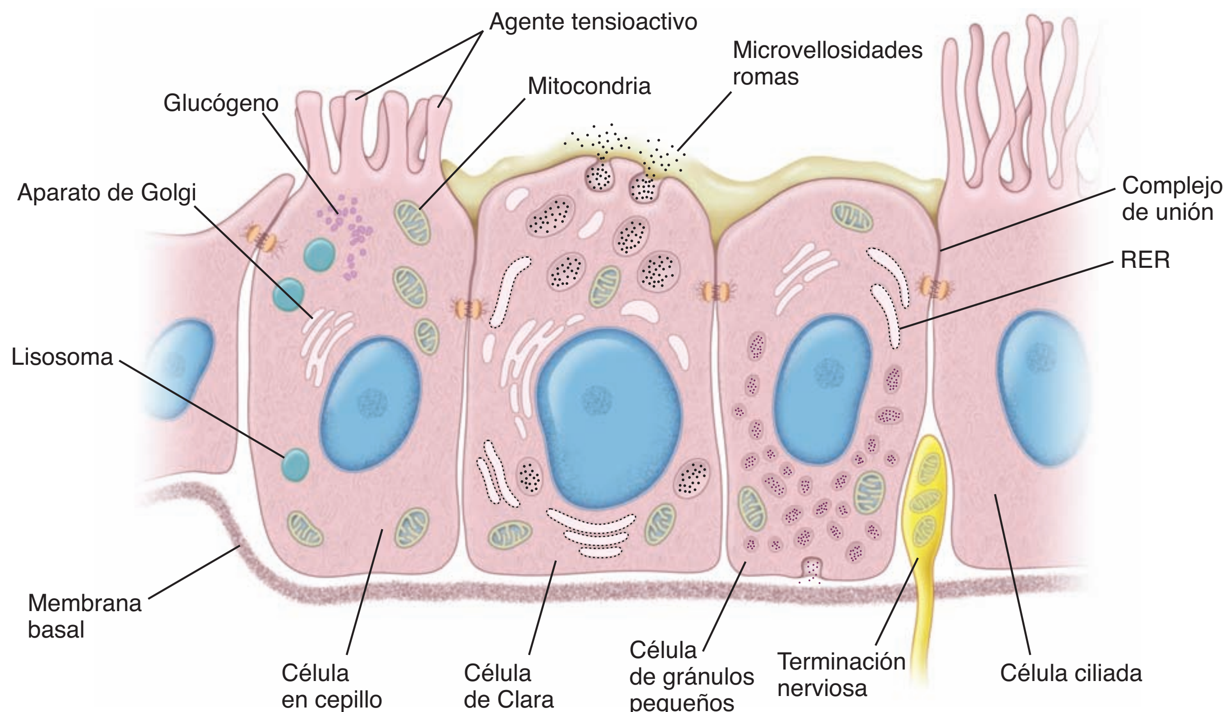
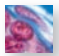


FIGURA 19-10 ▲ Diagrama de un epitelio bronquiolar terminal. Este diagrama muestra varias células que se encuentran en el epitelio respiratorio. La célula de Clara, como se ilustra aquí, se interpone entre la célula en cepillo y la célula de gránulos pequeños. La célula de Clara es una célula no ciliada que tiene una superficie apical redondeada, un RER basal bien desarrollado y un aparato de Golgi y contiene vesículas de secreción repletas de agente tensioactivo. Contigua a ésta se encuentra la célula en cepillo que contiene microvellosidades romas, que son características distintivas de esta célula. El citoplasma de la célula en cepillo muestra un aparato de Golgi, lisosomas, mitocondrias e inclusiones de glucógeno. Entre la célula de Clara y las células ciliadas se ve una célula de gránulos pequeños. Esta célula contiene pequeñas vesículas de secreción, la mayoría de los cuales están en la porción basal de la célula. Además de las vesículas, los orgánulos más conspicuos de esta célula son el RER, el aparato de Golgi y las mitocondrias. En el epitelio se ve una terminación nerviosa.

Los cartílagos traqueales y el músculo traqueal separan la submucosa de la adventicia.

Los **cartílagos traqueales**, que son alrededor de 16 a 20 en los seres humanos, constituyen la siguiente capa de la pared traqueal. Como ya se mencionó, los cartílagos tienen forma de C. A veces se anastomosan con cartílagos vecinos, pero su disposición provee flexibilidad al tubo traqueal y también mantiene la permeabilidad de la luz. Con la edad, el cartílago hialino puede ser reemplazado en parte por tejido óseo (v. fig. 19-6), lo cual hace que se pierda gran parte de su flexibilidad.

La **adventicia**, que es la capa más externa, está ubicada por fuera de los anillos cartilaginosos y del músculo traqueal. Fija la tráquea a las estructuras contiguas en el cuello y el mediastino y contiene los vasos sanguíneos y los nervios más grandes que irrigan e inervan la pared traqueal, así como los vasos linfáticos mayores que la drenan.



BRONQUIOS

La tráquea se divide en dos ramas que forman los **bronquios principales (primarios)**. Desde el punto de vista anatómico, estas divisiones con frecuencia se designan simplemente **bronquios principales derecho e izquierdo**, terminología que es más útil a causa de la diferencia física entre los dos. El bronquio derecho es más amplio y mucho más corto que el izquierdo. Al entrar en el hilio pulmonar, cada bronquio principal se divide en **bronquios lobares (bronquios secundarios)**. El pulmón izquierdo se divide en dos lóbulos; el pulmón derecho se divide en tres lóbulos. Así, el bronquio derecho se divide en tres ramas bronquiales lobulares y el izquierdo en dos ramas bronquiales lobulares, una rama para cada lóbulo. El pulmón izquierdo se subdivide en 8 **segmentos broncopulmonares** y el pulmón derecho en 10 de estos segmentos. Por lo tanto, en el pulmón derecho, los bronquios lobares dan origen a 10 **bronquios segmentarios (bronquios terciarios)**; los bronquios lobares del pulmón izquierdo dan origen a 8 bronquios segmentarios.

Un **bronquio segmentario** y el parénquima pulmonar que depende de él, constituyen un segmento broncopulmonar. La importancia del segmento broncopulmonar en el pulmón humano se hace evidente cuando se considera la necesidad de una extirpación quirúrgica, que puede estar indicada en algunas enfermedades. Los segmentos, cada uno con su irrigación sanguínea y sus tabiques de tejido conjuntivo, son subunidades convenientes que facilitan el procedimiento quirúrgico.

Al principio, los bronquios tienen la misma estructura histológica general que la tráquea. En el sitio donde los bronquios entran en los pulmones para convertirse en bronquios intrapulmonares, la estructura de la pared bronquial cambia. Los anillos de cartílago se reemplazan por placas cartilaginosas de forma irregular. Las placas se distribuyen con una organización lineal alrededor de toda la circunferencia de la pared, lo cual imparte a los bronquios una forma circular o cilíndrica, a diferencia de la forma ovoide con el polo posterior aplanado de la tráquea. A medida que los bronquios disminuyen de tamaño a causa de su ramificación, las placas de cartílago se hacen más pequeñas y menos abundantes. Las placas por fin desaparecen, en el sitio donde la vía aérea alcanza un diámetro de alrededor de 1 mm, y a partir de aquí comienza a llamarse **bronquíolo**.

Los bronquios pueden identificarse por sus placas de cartílago y una capa circular del músculo liso.

El segundo cambio observado en la pared del bronquio intrapulmonar es la adición de **músculo liso** para formar una capa circunferencial completa. El músculo liso se convierte en una capa cada vez más obvia conforme disminuye la cantidad de cartílago. Al principio, el músculo liso se organiza en haces entrelazados que forman una capa continua. En los bronquios más pequeños, el músculo liso puede aparecer discontinuo.

Dado que el músculo liso forma un estrato separado, o sea, una verdadera capa muscular, puede considerarse que la pared del bronquio tiene cinco capas:

- **Mucosa**, que está compuesta por un epitelio seudoestratificado con la misma composición celular que la tráquea. La altura de las células disminuye a medida que los bronquios reducen su calibre. En las muestras teñidas con H&E, la "membrana basal" es conspicua en los bronquios primarios pero rápidamente disminuye su espesor y desaparece como estructura definida en los bronquios secundarios. La lámina propia es semejante a la de la tráquea, pero su cantidad disminuye en proporción al diámetro de los bronquios.
- **Muscular**, que es una capa continua de músculo liso en los bronquios mayores. En los bronquios menores está más adelgazada y menos organizada, y puede aparecer discontinua debido a su trayectoria en espiral. La contracción del músculo regula el diámetro adecuado de la vía aérea.
- **Submucosa**, que permanece como un tejido conjuntivo bastante laxo. En los bronquios mayores hay glándulas, así como tejido adiposo.
- **Cartílago**, que consiste en placas cartilaginosas discontinuas que se tornan cada vez más pequeñas conforme se reduce el diámetro bronquial.
- **Adventicia**, que es un tejido conjuntivo de densidad moderada que se continúa con el conjuntivo de las estructuras contiguas, como las ramas de la arteria pulmonar y el parénquima pulmonar.



BRONQUÍOLOS

Los **segmentos broncopulmonares** se subdividen en lobulillos pulmonares; a cada lobulillo le llega un bronquíolo. Los delicados tabiques de tejido conjuntivo que separan parcialmente los lobulillos contiguos, pueden verse en la superficie del pulmón como regiones poligonales apenas delineadas. Los **ácinos pulmonares** son unidades estructurales más pequeñas que forman los lobulillos. Cada ácino consta de un **bronquíolo terminal** y los **bronquíolos respiratorios** y **alvéolos** que reciben el aire de él (fig. 19-11). Así, la unidad funcional más pequeña de la estructura pulmonar es la **unidad bronquiolar respiratoria**. Se compone de un único bronquiolo respiratorio y los alvéolos a los que envía el aire.

Estructura bronquiolar

Los **bronquíolos** son vías aéreas de conducción que miden 1 mm de diámetro o menos. Los bronquíolos más grandes son ramas de bronquios segmentarios. Estos conductos sufren ramificaciones consecutivas para dar origen a **bronquíolos terminales** más pequeños que también se ramifican. Los bronquíolos terminales finalmente dan origen a los **bronquíolos respiratorios**.

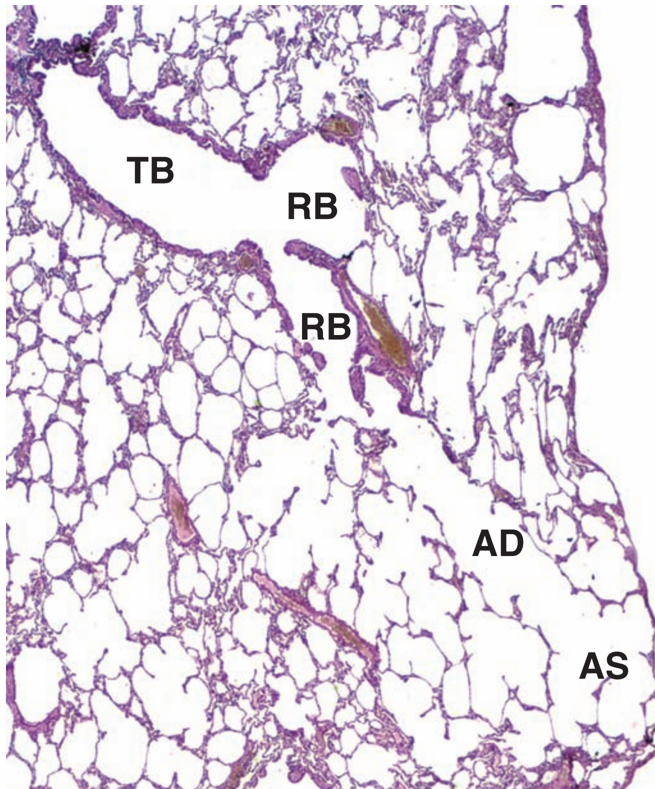


FIGURA 19-11 ▲ Fotomicrografía en la que se ve la porción respiratoria del árbol bronquial. En esta fotomicrografía, aparece un corte longitudinal de un bronquíolo terminal (*TB*) que se ramifica en dos bronquíolos respiratorios (*RB*). El bronquíolo terminal es la porción más distal de la vía aérea de conducción del sistema respiratorio y no interviene en el intercambio gaseoso. El bronquiolo respiratorio sí participa en el intercambio gaseoso y es el primer segmento de la porción respiratoria del árbol bronquial. Los bronquíolos respiratorios dan origen a los conductos alveolares (*AD*), que son las vías aéreas alargadas que casi no tienen pared, sino sólo alvéolos alrededor de su espacio central. Los sacos alveolares (*AS*) son espacios al final de los conductos alveolares que también están rodeados por alvéolos. 120 ×.

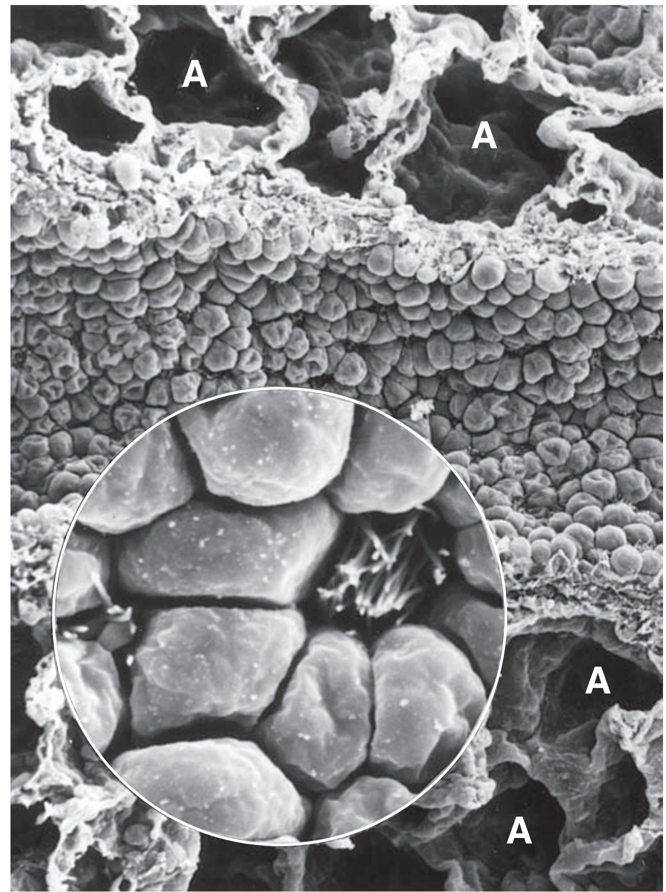


FIGURA 19-12 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de un bronquíolo terminal. En esta fotomicrografía de barrido aparece un corte longitudinal de un bronquíolo terminal y se ven los alvéolos (*A*) vecinos. Debe notarse que la superficie apical de la célula de Clara no es ciliada y tiene un aspecto en forma de cúpula característico. 150 ×. El *recuadro* muestra algunas de las células de Clara con más aumento y los cilios de una célula ciliada vecina, que a esta altura son muy escasos. Debe notarse la poca cantidad relativa de cilios en estas células pequeñas. 1 200 ×.

En los bronquíolos no hay placas cartilaginosas ni glándulas.

Los bronquíolos de mayor diámetro al principio tienen un epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado, que se transforma gradualmente en un epitelio cilíndrico simple ciliado conforme el conducto se estrecha. Las células caliciformes todavía están presentes en los bronquíolos más grandes pero faltan por completo en los bronquíolos terminales. Una excepción se comprueba en los fumadores y en otras personas expuestas a sustancias irritantes en el aire. No hay glándulas subepiteliales en los bronquíolos. Las placas cartilaginosas, características de los bronquios, están ausentes en los bronquíolos. En lugar de ello, pueden estar presentes pequeños restos de cartílago, especialmente en los puntos de ramificación. Una capa bastante gruesa de músculo liso se halla en la pared de todos los bronquíolos.

Los bronquíolos pequeños tienen un epitelio simple cúbico. Los bronquíolos de conducción más pequeños, los **bronquíolos terminales**, están revestidos por un epitelio simple cúbico en el cual hay dispersas células de Clara entre las células ciliadas (fig. 19-12). Las células de Clara aumentan en cantidad mientras que las células ciliadas disminuyen a lo largo del bronquíolo. Ocasionalmente, también aparecen células en cepillo y células de gránulos pequeños. Bajo el epitelio hay una pequeña cantidad de tejido conjuntivo,

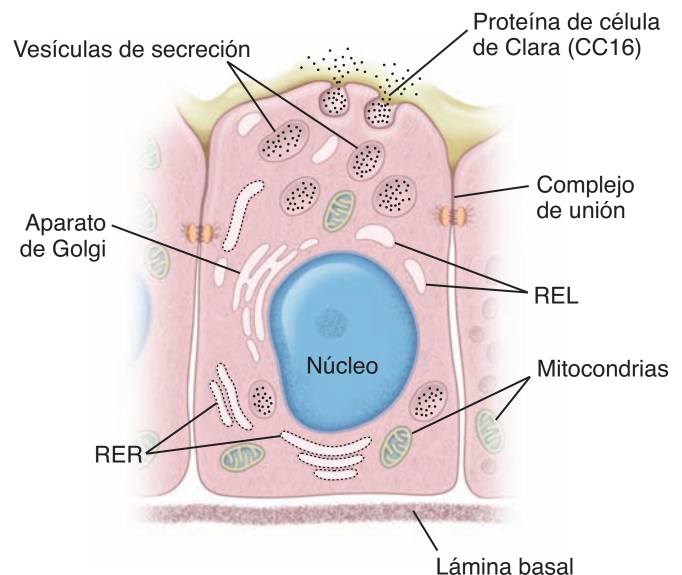


FIGURA 19-13 ▲ Diagrama de una célula de Clara entre células epiteliales bronquiales ciliadas. El núcleo es de ubicación basal. El retículo endoplásmico rugoso (RER), el aparato de Golgi y las mitocondrias son principalmente basales y paranucleares. El retículo endoplásmico liso, (REL) y las vesículas de secreción están sobre todo en el citoplasma apical. Un par de vesículas de secreción están vaciando su contenido sobre la superficie de la célula.

CUADRO 19–2 Correlación clínica: asma

El **asma** es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta las vías aéreas de los pulmones y es causada por una combinación de factores genéticos y ambientales. La enfermedad afecta a personas de todas las edades, procedencias y grupos étnicos en todo el mundo. Se caracteriza por la **obstrucción del flujo de aire** recurrente causada por una combinación de **inflamación** de los bronquíolos y **constricción** de sus músculos lisos (**broncoespasmo**). La obstrucción de las vías aéreas dificulta el ingreso y la salida de aire de los alvéolos pulmonares, lo que causa síntomas como respiración sibilante, tos, dificultad para respirar y opresión torácica. En los pacientes con asma se observa inflamación de la mucosa respiratoria, del tejido conjuntivo contiguo y de los músculos lisos de los bronquiolos. Se caracteriza por la infiltración de la pared bronquiolar por los eosinófilos (en algunos casos), neutrófilos, linfocitos (principalmente linfocitos T cooperadores activados) y mastocitos. El epitelio bronquiolar es grueso, contiene un gran número de células caliciformes (por lo tanto produce más mucosa) y tiene una membrana basal gruesa debido a un aumento en el depósito de fibras colágenas en la lámina reticular (fig. C19-2.1). La capa de músculo liso también es más pronunciada y contiene varias capas de células musculares lisas hiperplásicas.

Tradicionalmente, los fármacos utilizados para tratar los pacientes con asma fueron clasificados como **broncodilatadores** (causan la relajación del músculo liso) o **antiinflamatorios** (suprimen las reacciones inflamatorias). Los fármacos más nuevos (p. ej., modificadores de leucotrienos) tienen efectos duales. En la actualidad, los fármacos para el asma se clasifican según su tiempo de acción en la gestión global de esta enfermedad. O bien son **fármacos de alivio rápido**, como los broncodilatadores agonistas β adrenérgicos para revertir la constricción del músculo liso, o **fármacos de control a largo plazo**, como los corticosteroides inhalados, los broncodilatadores agonista β de acción prolongada y los modificadores de leucotrienos.

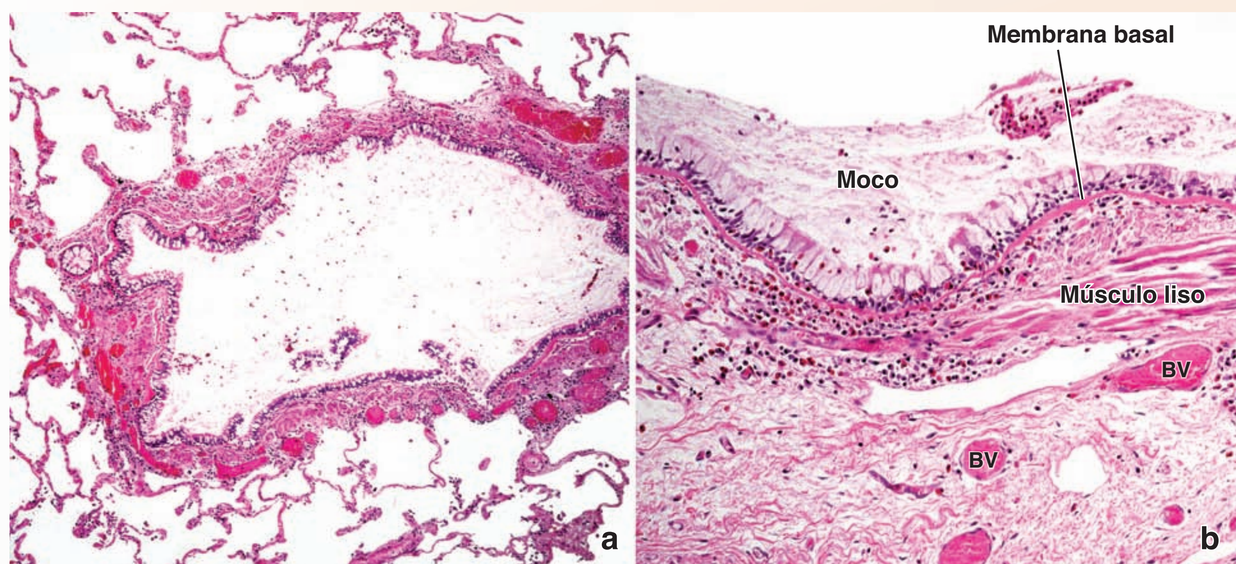


FIGURA C19-2.1 ▲ Fotomicrografía del pulmón de un paciente con asma. a. Este corte del pulmón de un paciente con asma muestra un bronquíolo en el *centro* con alvéolos circundantes. La pared bronquiolar es gruesa, está inflamada y tiene vasos sanguíneos agrandados. 100×. **b.** Esta fotomicrografía muestra con gran aumento la estructura de un epitelio seudocilíndrico estratificado bronquiolar que contiene una gran cantidad de células caliciformes. El moco en la luz es un producto de las células caliciformes. Debe observarse la presencia de un gran número de eosinófilos (células con citoplasma rojo), linfocitos y otras células del tejido conjuntivo que infiltraron la lámina propia y la submucosa del bronquíolo. La membrana basal es gruesa y está bien definida. La capa de músculo liso también es gruesa y la adventicia subyacente contiene vasos sanguíneos agrandados. 680× (gentileza del Dr. Joseph P. Grande).

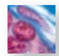
y debajo de éste, en las porciones conductoras, se halla una capa circunferencial de músculo liso.

Las células de Clara son células no ciliadas que tienen una prominencia característica redondeada o en forma de cúpula en la superficie apical. Con el MET se ve que tienen las características de células secretoras de proteínas (fig. 19-13). Poseen un RER basal bien desarrollado, un aparato de Golgi supranuclear o lateral, gránulos de secreción que contienen proteínas,y muchas cisternas del REL en el citoplasma apical. Las células de Clara secretan un **agente tensioactivo**, una lipoproteína que impide la adhesión luminal si la pared de la vía aérea se colapsa sobre sí misma, en particular durante la espiración. Además, las células de Clara producen una proteína de 16 kDa conocida como **proteína de secreción de la célula de Clara (CC16)**, que es un componente abundante de la secreción de la vía aérea. Las patologías pulmonares crónicas como la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)** y el **asma** se asocian con cambios en la abundancia de la CC16 en el líquido de la vía aérea y en el suero. La CC16 se utiliza como un marcador pulmonar mensurable en el líquido de lavado bronquioalveolar y en el suero. La secreción de CC16 hacia el árbol bronquial disminuye durante la lesión pulmonar (debido al daño de las células de Clara), mientras que la concentración sérica de CC16 puede aumentar por filtración a través de la barrera hematogaseosa.

Función bronquiolar

Los bronquíolos respiratorios son la primera parte del árbol bronquial que permite el intercambio gaseoso.

Los **bronquíolos respiratorios** forman una zona de transición en el sistema respiratorio; participan tanto en la conducción del aire como en el intercambio gaseoso. Tienen un diámetro reducido y están tapizados por un epitelio cúbico. El epitelio de los segmentos iniciales de los bronquíolos respiratorios contiene células ciliadas y células de Clara (v. fig. 19-12). Hacia la parte distal predominan las células de Clara. A lo largo del bronquíolo respiratorio también aparecen de vez en cuando células en cepillo y células con gránulos de centro denso. La pared del bronquíolo respiratorio presenta evaginaciones de paredes delgadas, los **alvéolos**, que están diseminadas en toda su longitud (v. fig. 19-11). En los alvéolos se produce el intercambio de gases entre el aire y la sangre.



ALVÉOLOS

Los alvéolos son el sitio donde ocurre el intercambio gaseoso.

La extensión de la superficie disponible para el intercambio gaseoso se incrementa por los alvéolos pulmonares. Los **alvéolos** son los espacios aéreos terminales del sistema respiratorio y en estas estructuras ocurre el intercambio gaseoso entre el aire y la sangre. Cada alvéolo está rodeado por una red de capilares que ponen la sangre en estrecha proximidad al aire inhalado en el interior del alvéolo. En cada pulmón adulto hay entre 150 y 250 millones de alvéolos; su superficie interna combinada es de alrededor de 75 m^2, más o menos las dimensiones de una cancha de tenis. Cada alvéolo es una cavidad poliédrica de paredes delgadas que mide unos 0,2 mm de diámetro y confluye en un saco alveolar (fig. 19-14).

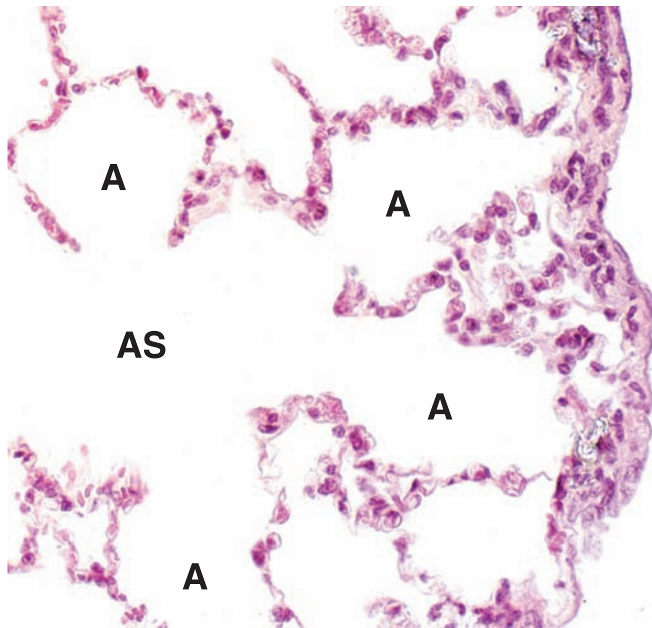


FIGURA 19-14 ▲ Fotomicrografía en la que se ve un saco alveolar con sus alvéolos contiguos. Esta fotomicrografía muestra los componentes terminales del sistema respiratorio, es decir, el saco alveolar (*AS*) y los alvéolos circundantes (*A*). Los alvéolos están rodeados y separados unos de otros por finas láminas de tejido conjuntivo, los tabiques interalveolares, que contienen capilares sanguíneos. A la *derecha* aparece la superficie del pulmón, que está cubierta por la pleura visceral que contiene epitelio plano simple y una capa subyacente de tejido conjuntivo. 360 ×.

- Los **conductos alveolares** son vías aéreas alargadas que casi no tienen paredes, sólo alvéolos, como sus límites periféricos. En los tabiques interalveolares con aspecto de rodetes, hay anillos de músculo liso (v. más adelante).
- Los **sacos alveolares** son espacios rodeados por cúmulos de alvéolos. Los alvéolos circundantes se abren hacia estos espacios.

Los sacos alveolares suelen estar al final de un conducto alveolar, pero pueden aparecer en cualquier punto de su longitud. Los alvéolos están rodeados y separados unos de otros por una finísima capa de tejido conjuntivo que contiene capilares sanguíneos. El tejido entre espacios aéreos alveolares contiguos se denomina **tabique alveolar** o **pared septal** (fig. 19-15).

El epitelio alveolar está compuesto por células alveolares tipo I y tipo II y alguna que otra célula en cepillo.

La **superficie alveolar** forma una interfaz biológica vulnerable que está sometida a muchas fuerzas superficiales desestabilizantes y a la exposición continua a las partículas, los agentes patógenos y las toxinas que se han inhalado. El epitelio alveolar se compone de varias células especializadas y sus productos, algunos de los cuales desempeñan funciones defensivas y protectoras:

- Las **células alveolares tipo I**, también conocidos como neumocitos tipo I, comprenden sólo el 40 % de la totalidad de las células del revestimiento alveolar. Son células planas muy delgadas que revisten la mayor parte de la superficie (95 %) de los alvéolos (v. fig. 19-15). Estas células están unidas entre sí y a las otras células del epitelio alveolar por uniones ocluyentes (fig. 19-16). Las uniones forman una barrera eficaz entre el espacio aéreo y los componentes de la pared septal. Las células alveolares tipo I no son capaces de dividirse.
- Las **células alveolares tipo II**, también llamadas neumocitos tipo II o **células de los tabiques**, son células secretoras. Estas células cúbicas están dispersas entre las células tipo I, pero tienen la tendencia a congregarse en las uniones septales. Las células tipo II constituyen el 60 % de las células del revestimiento alveolar, pero debido a su forma diferente, cubren sólo el 5 % de la superficie alveolar. Al igual que las células de Clara, las células tipo II sobresalen dentro del espacio aéreo (v. fig. 19-16). Su citoplasma apical está repleto de gránulos que con el MET (fig. 19-17) se ven como rimeros de laminillas membranosas paralelas, **cuerpos laminares**. Tienen una gran cantidad de una mezcla de fosfolípidos, lípidos neutros y proteínas que se secreta por exocitosis para formar una cubierta alveolar del agente tensioactivo llamado **surfactante**. Además de secretar el agente tensioactivo, las células alveolares tipo II son las progenitoras de las células alveolares tipo I. Después de la lesión pulmonar, proliferan y restauran ambos tipos de células alveolares dentro del alvéolo. La hiperplasia de las células alveolares tipo II es un importante marcador de lesión alveolar y reparación de los alvéolos.
- Las **células en cepillo** también están en la pared alveolar pero en una cantidad escasa. Servirían como receptores que verifican la calidad del aire en los pulmones.

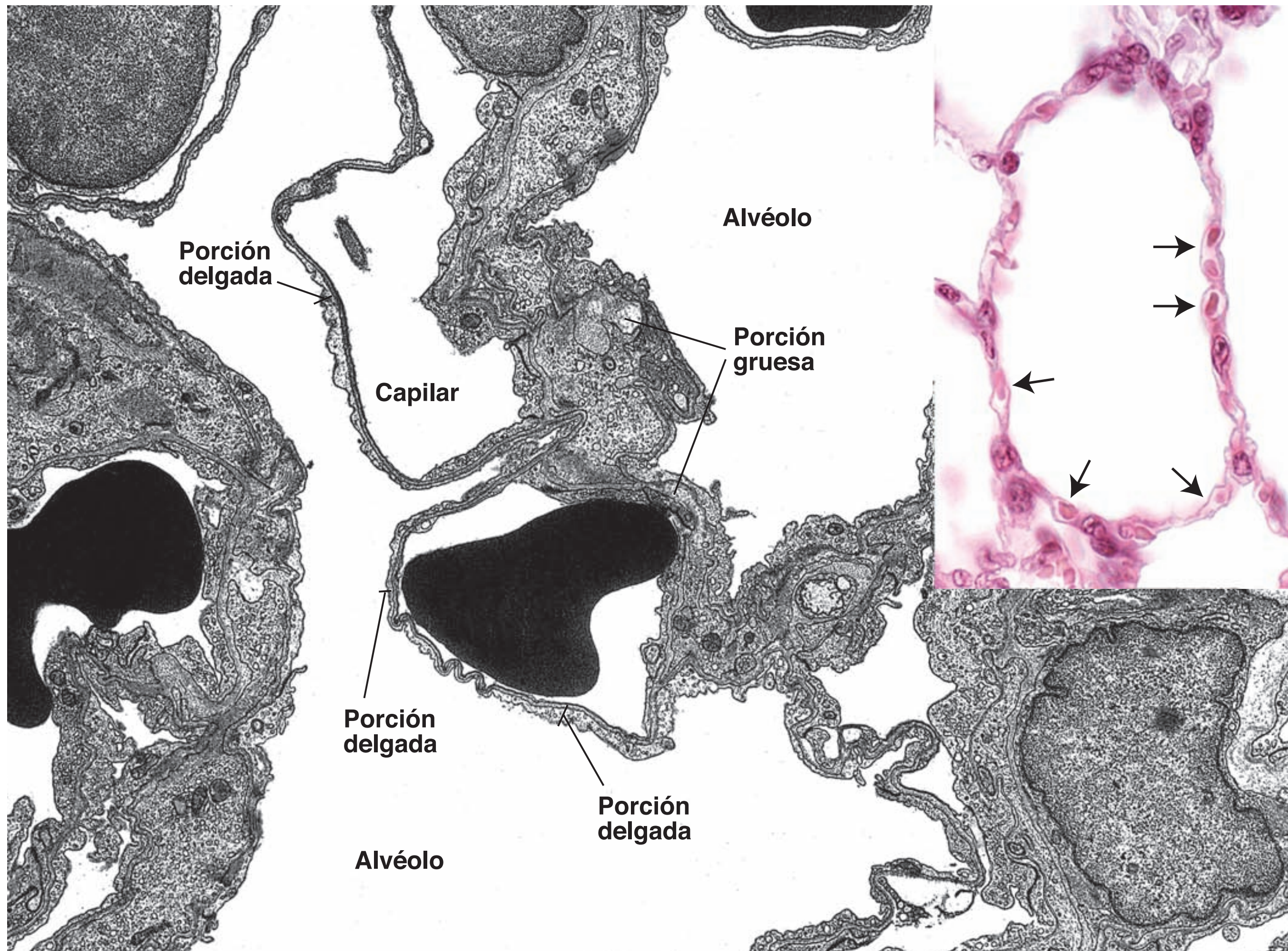


FIGURA 19-15 ▲ Fotomicrografía electrónica de alvéolos pulmonares. Esta fotomicrografía electrónica muestra dos espacios alveolares separados por un tabique alveolar que contiene capilares, algunos de ellos contienen eritrocitos. Deben notarse las regiones de porciones delgadas y gruesas del tabique alveolar. Éstas se ven con un aumento mayor en la figura 19-19. 5 800 ×. **Recuadro**. Fotomicrografía de un alvéolo para comparar con la pared alveolar como se la ve aquí. Las *flechas* señalan capilares alveolares que contienen eritrocitos. 480 ×.

El surfactante disminuye la tensión superficial alveolar y participa activamente en la eliminación del material extraño.

La capa de **surfactante** producido por las células alveolares tipo II reduce la tensión superficial en la interfaz aire-epitelio. El agente más decisivo para la estabilidad del espacio aéreo es un fosfolípido específico llamado **dipalmitoilfosfatidilcolina (DPPC)**, que es la causa de casi todas propiedades reductoras de la tensión superficial del surfactante. La síntesis de surfactante en el feto se produce después de la trigésimo quinta semana de gestación y es modulada por varias hormonas, como el cortisol, la insulina, la prolactina y la tiroxina. Sin la secreción adecuada de surfactante, los alvéolos se colapsarían en cada espiración sucesiva. Este colapso ocurre en los lactantes prematuros cuyos pulmones no se han desarrollado lo suficiente como para producir surfactante, lo cual causa el **síndrome de dificultad respiratoria (RDS)** neonatal. La administración profiláctica de surfactante exógeno en el momento del nacimiento de los neonatos muy prematuros y la administración a los neonatos sintomáticos reducen el riesgo de RDS. Además, la administración de cortisol a las madres con amenaza de parto prematuro disminuye la mortalidad neonatal.

Las proteínas del surfactante contribuyen a organizar la capa de esta sustancia y modulan las respuestas inmunitarias alveolares.

Además de los fosfolípidos, para la estructura y la función del surfactante son necesarias proteínas hidrófobas. Estas proteínas son las siguientes:

- **Proteína surfactante A (SP-A)**, la proteína más abundante del surfactante. La SP-A es responsable de la homeostasis del surfactante (regula su síntesis y secreción por las células alveolares tipo II). También modula las respuestas inmunitarias contra virus, bacterias y hongos.
- **Proteína surfactante B (SP-B)**, una proteína importante para la transformación del cuerpo laminar en la delgada película superficial del surfactante. La SP-B es una proteína organizadora de surfactante decisiva que es responsable de la adsorción y la diseminación del surfactante sobre la superficie del epitelio alveolar.
- **Proteína surfactante C (SP-C)**, que constituye sólo el 1% de la masa total de proteína surfactante. Junto con la SP-B, la SP-C contribuye a la orientación de la DPPC dentro del surfactante y al mantenimiento de la película delgada dentro de los alvéolos.

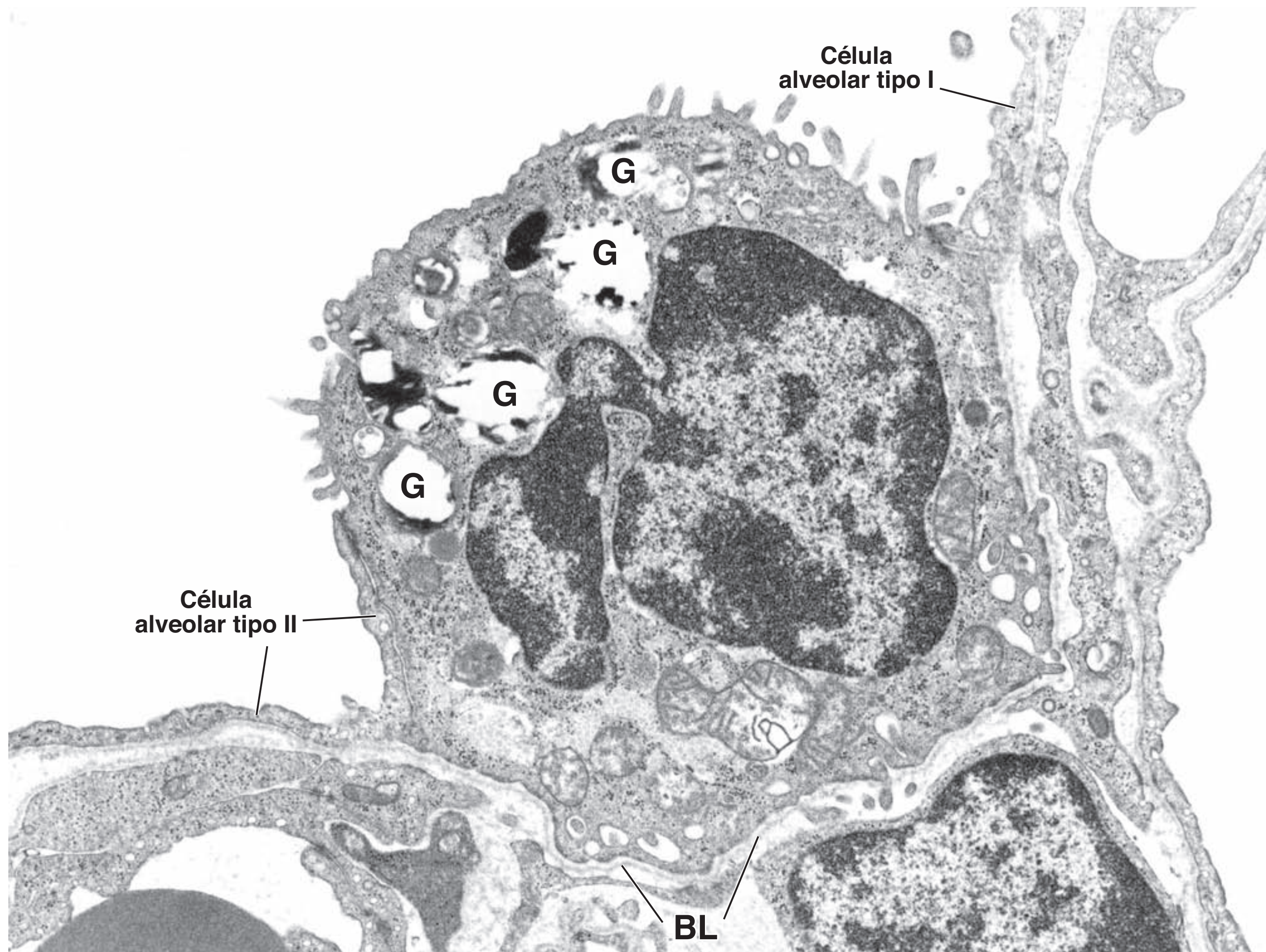


FIGURA 19-16 ▲ Fotomicrografía electrónica de una célula alveolar tipo II. La célula alveolar tipo II tiene una superficie apical en forma de cúpula con algunas microvellosidades cortas en su periferia y un centro apical bastante liso. Las superficies laterales de las células están cubiertas en grado variable por extensiones de las células alveolares tipo I que se unen a las células tipo II mediante las uniones ocluyentes. Ambos tipos de células están apoyados sobre la lámina basal (*BL*). En esta muestra, el contenido de la mayor parte de las vesículas de secreción (*G*) se ha disuelto, pero su carácter laminar se ve bien en la figura 19-17b. 4 000 ×.

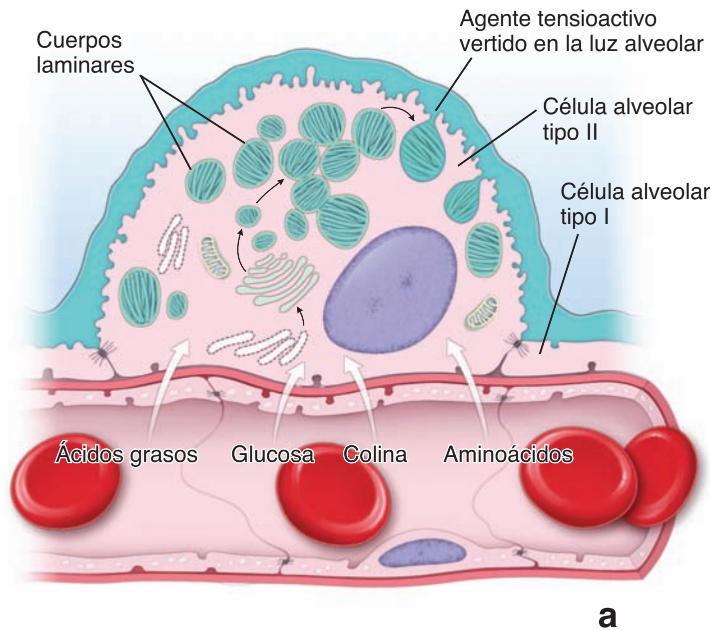
- **Proteína surfactante D (SP-D)**, una proteína primaria que participa en la defensa del hospedador. Se une a diversos microorganismos (p. ej. bacterias gramnegativas) y a linfocitos. La SP-D participa en una respuesta inflamatoria local como consecuencia de una lesión pulmonar aguda y con la SP-A modula una respuesta alérgica a diversos antígenos inhalados.

El tabique alveolar es el sitio donde está la barrera hematogaseosa.

La **barrera hematogaseosa** está formada por las células y los productos celulares a través de los cuales tienen que difundirse los gases entre los compartimentos alveolar y capilar. La barrera hematogaseosa más delgada consiste en una fina capa de sustancia tensioactiva, una célula epitelial tipo I y su lámina basal, y una célula endotelial capilar y su lámina basal. A menudo, estos dos láminas basales se fusionan (fig. 19-18). Las células y las fibras del tejido conjuntivo que pueden estar entre las dos láminas basales ensanchan la barrera hematogaseosa. Estas dos disposiciones producen una **porción delgada** y una **porción gruesa** de la barrera (fig. 19-19). Se cree que la mayor parte del intercambio gaseoso ocurre a través de la porción delgada de la barrera. Se considera que la porción gruesa es un sitio donde se puede acumular líquido tisular e incluso cruzar hacia los alvéolos. Los vasos linfáticos en el tejido conjuntivo de los bronquíolos terminales, drenan el líquido que se acumula en la porción gruesa del tabique.

Los macrófagos alveolares eliminan partículas inhaladas de los espacios aéreos y eritrocitos del tabique.

Los **macrófagos alveolares** son singulares porque funcionan tanto en el tejido conjuntivo del tabique como en el espacio aéreo del alvéolo (fig. 19-20). En los espacios aéreos barren la superficie para eliminar las partículas inhaladas (p. ej., polvo y polen), lo que les da uno de sus nombres alternativos, células del polvo. Los macrófagos alveolares derivan de monocitos de la sangre y pertenecen al sistema fagocítico mononuclear (v. pág. 194). Éstos fagocitan los eritrocitos que pueden introducirse en los alvéolos en la insuficiencia cardíaca (v. fig. 19-20). Algunos macrófagos distendidos pasan por el árbol bronquial en el moco y se eliminan por deglución o expectoración al llegar a la faringe. Otros macrófagos retornan al tejido conjuntivo del tabique o se quedan en él, donde repletos de material de fagocitosis acumulado, pueden permanecer durante una gran parte de la vida de una persona (fig. 19-21). Por lo tanto, en la autopsia, los pulmones de los habitantes de las ciudades y de los fumadores suelen exhibir muchos macrófagos alveolares y septales repletos de partícu-



b

FIGURA 19-17 ▲ Diagrama de una célula alveolar tipo II y fotomicrografía electrónica de cuerpos laminares. a. El surfactante es una mezcla oleosa de proteínas, fosfolípidos y lípidos neutros que se sintetiza en el RER a partir de precursores que hay en la sangre. Estos precursores son la glucosa, los ácidos grasos, la colina y los aminoácidos. Los componentes proteicos del agente tensioactivo se producen en el RER y se almacenan en el citoplasma dentro de los cuerpos laminares, que se vacían en la luz del alvéolo. Con la ayuda de la proteína surfactante, el agente tensioactivo se distribuye sobre la superficie de las células epiteliales que revisten los alvéolos en forma de una película delgada que reduce la tensión superficial. **b.** Fotomicrografía electrónica de gran aumento que muestra el patrón laminar típico de las vesículas de secreción de las células alveolares tipo II. Estas vesículas contienen las proteínas precursoras del agents tensioactivo pulmonar. 38 000 × (gentileza del Dr. A. Mercuri).

las de carbono, pigmento antracótico y partículas aciculares birrefringentes de sílice. Los **macrófagos alveolares** también fagocitan los organismos infecciosos como *mycobacterium tuberculosis*, que puede identificarse dentro de las células en las muestras teñidas en forma adecuada. Estos bacilos no son digeridos por los macrófagos; sin embargo, otras infecciones o trastornos que dañan los macrófagos alveolares pueden causar la liberación de las bacterias y a una tuberculosis recidivante. Además, los datos recientes indican que la apoptosis de los **macrófagos septales** contribuye al desarrollo del enfisema.

La circulación aérea colateral a través de los poros alveolares, permite el paso del aire entre los alvéolos.

Los estudios de la estructura alveolar con el microscopio electrónico de barrido demuestran la existencia de orificios en los **tabiques interalveolares** que permiten la circulación de aire desde un alvéolo hacia otro. Estos **poros alveolares (de Kohn)** pueden ser de gran importancia en algunos estados patológicos en los cuales la enfermedad pulmonar obstructiva bloquea el paso normal de aire a los alvéolos. Los alvéolos distales con respecto al sitio de bloqueo pueden continuar recibiendo aire, a través de los poros, desde un ácino o lobulillo contiguo.

En la figura 19-22 se presenta una reseña básica de la información relacionada con el sistema respiratorio.

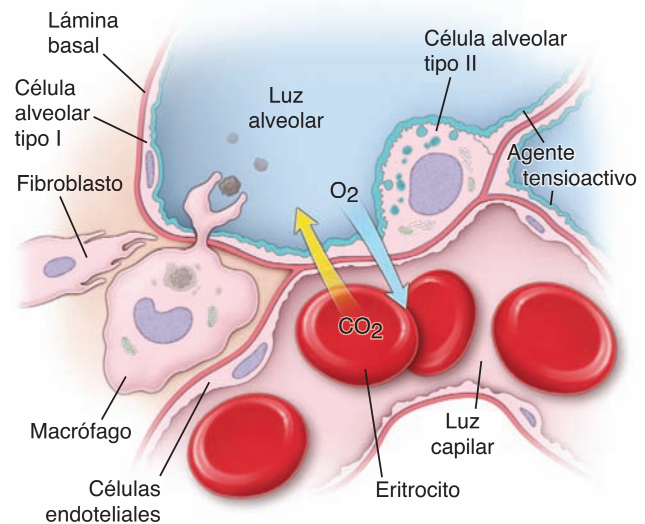


FIGURA 19-18 ▲ Diagrama del tabique interalveolar. Este diagrama muestra las porciones gruesas y delgadas de tabique interalveolar. La porción delgada forma la barrera hematogaseosa y es responsable de la mayor parte del intercambio gaseoso que se produce en el pulmón. Las *flechas* indican la dirección del intercambio de CO_2 y O_2 entre el espacio aéreo alveolar y la sangre. La porción gruesa del tabique interalveolar desempeña un papel importante en la distribución de los líquidos y su dinámica. Contiene células del tejido conjuntivo. Deben notarse los macrófagos en la porción gruesa que extiende sus evaginaciones hacia la luz de los alvéolos.

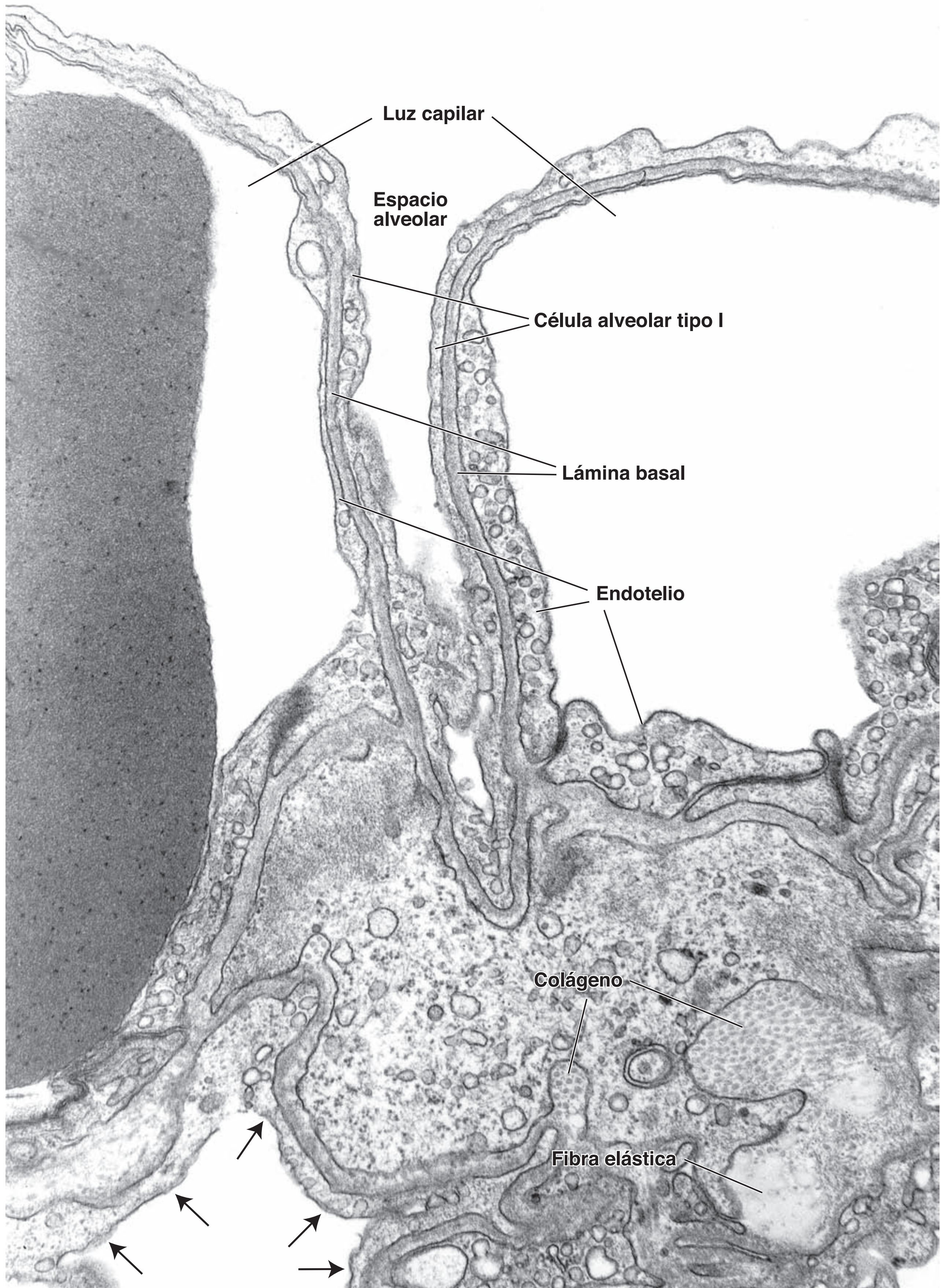


FIGURA 19-19 ▲ Fotomicrografía electrónica del tabique alveolar. Esta fotomicrografía de gran aumento muestra la porción delgada de la barrera hematogaseosa donde está formada por células alveolares tipo I, endotelio capilar y la lámina basal fusionada compartida por ambos tipos celulares. En la porción gruesa, la célula alveolar tipo I (*flechas*) se localiza sobre una lámina basal y del lado opuesto hay tejido conjuntivo en el que se destacan fibrillas colágenas y fibras elásticas. 33 000 ×.

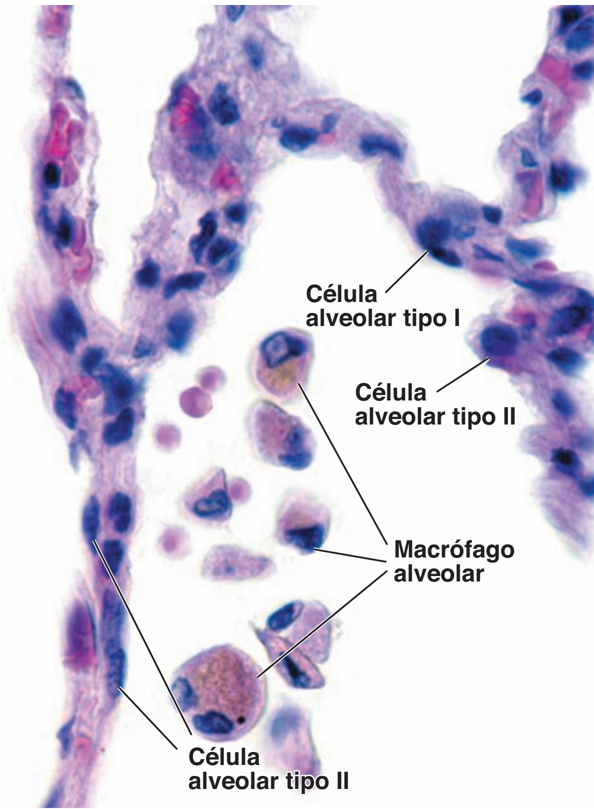
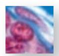


FIGURA 19-20 ▲ Fotomicrografía de macrófagos alveolares. Esta fotomicrografía muestra con gran aumento la estructura del tabique alveolar y la luz de un alvéolo que tiene macrófagos alveolares y eritrocitos. El citoplasma de los macrófagos alveolares, si está en cantidad suficiente, a menudo contiene el pigmento pardo de hemosiderina que deriva de eritrocitos fagocitados. Estos macrófagos repletos de hemosiderina (a menudo llamados "células de insuficiencia cardíaca") son típicos de las enfermedades cardíacas, en su mayor parte insuficiencias ventriculares izquierdas que causan congestión pulmonar y edema. Esto produce una dilatación de los capilares alveolares y hemorragias pequeñas en los alvéolos. 560 ×.



IRRIGACIÓN

Los pulmones tienen circulación tanto pulmonar como bronquial.

La **circulación pulmonar** irriga los capilares del tabique alveolar y deriva de la arteria pulmonar que sale del ventrículo derecho del corazón. Las ramas de la arteria pulmonar transcurren con los bronquios y los bronquíolos y llevan la sangre hasta los lechos capilares de los alvéolos. Esta sangre se oxigena y es recogida por capilares venosos pulmonares que se unen para formar vénulas. Al final forman las cuatro venas pulmonares que devuelven la sangre a la aurícula izquierda del corazón. El sistema venoso pulmonar se encuentra a cierta distancia de las vías respiratorias en la periferia de los segmentos broncopulmonares.

La **circulación bronquial**, a través de las arterias bronquiales que son ramas de la aorta, irriga todo el tejido pulmonar, excepto los alvéolos (es decir, las paredes de los bronquios y los bronquíolos y el tejido conjuntivo pulmonar salvo el de los tabiques alveolares). Las ramas más finas del árbol arterial bronquial también desembocan en los capilares pulmonares. Por lo tanto, las circulaciones bronquial y pulmonar se anastomosan más o menos a la altura de la transición entre la porción conductora y la porción respiratoria. Las venas bronquiales drenan sólo el tejido conjuntivo de la región hiliar de los pulmones. La mayor parte de la sangre que llega a los pulmones a través de las arterias bronquiales, los abandona través de las venas pulmonares.



VASOS LINFÁTICOS

Un **drenaje linfático** pulmonar doble establece un paralelismo con la irrigación sanguínea doble. Un conjunto de vasos linfáticos drena el parénquima pulmonar y sigue las vías aéreas hasta el hilio. Los ganglios linfáticos se encuentran a lo largo del trayecto de los vasos linfáticos de mayor calibre. Un segundo conjunto de vasos linfáticos drena la superficie pulmonar y transcurre en el tejido conjuntivo de la **pleura visceral**, que es una membrana serosa compuesta por un mesotelio superficial y el tejido conjuntivo subyacente.



INERVACIÓN

La mayor parte de los nervios que inervan el pulmón no se ven con el microscopio óptico. Son componentes de las divisiones simpática y parasimpática del sistema nervioso autónomo y median reflejos que modifican las dimensiones de las vías aéreas (y los vasos sanguíneos) por contracción del músculo liso que hay en sus paredes. Además, el sistema nervioso autónomo controla la secreción glandular de la mucosa respiratoria.

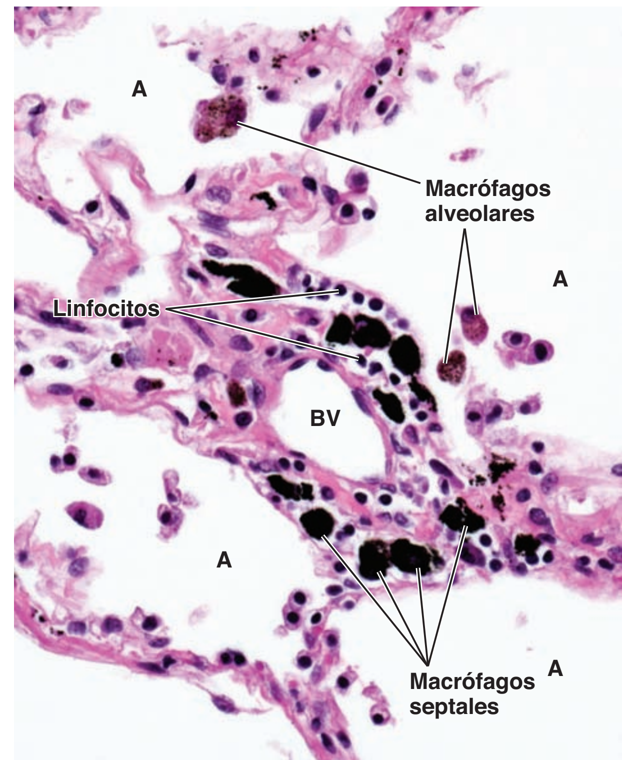


FIGURA 19-21 ▲ Fotomicrografía de macrófagos alveolares y septales. Esta fotomicrografía muestra con gran aumento tabiques alveolares que rodean el espacio aéreo alveolar (*A*). El tabique en el *medio* contiene un vaso sanguíneo (*BV*) grande. Los macrófagos que fagocitaron detritos celulares y contaminantes ambientales inhalados (p. ej., partículas de polvo, sílice, alquitrán de los cigarrillos y microorganismos) en la luz alveolar, vuelven a migrar hacia los tabiques alveolares, donde permanecen durante toda la vida. Aquí, estos macrófagos septales se ven como células grandes, de forma irregular cargadas con inclusiones citoplasmáticas negras que oscurecen la visión del núcleo. Debe notarse que los macrófagos septales están rodeados por linfocitos, un signo de la respuesta inflamatoria. Los macrófagos alveolares que contienen el pigmento pardo de hemosiderina de los eritrocitos fagocitados, también están presentes en la luz alveolar. 560 ×.

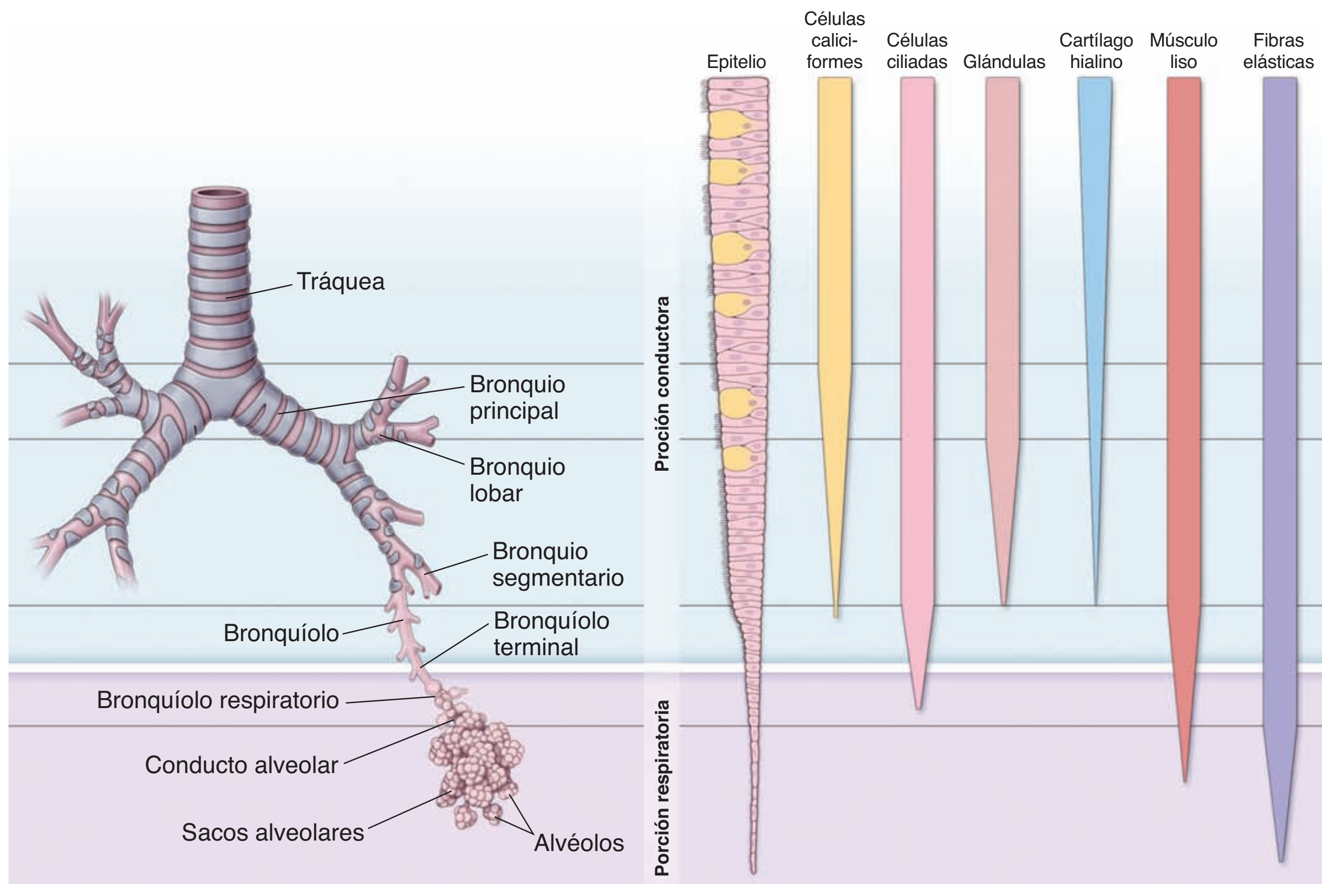


FIGURA 19-22 ▲ **Divisiones del árbol bronquial y reseña de sus características histológicas.**

CUADRO 19–3 Correlación clínica: fibrosis quística

La **fibrosis quística (CF, mucoviscidosis)** es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica de los niños y los adultos jóvenes. Es un trastorno autosómico recesivo causado por una mutación en un gen llamado **CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator** = regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística) ubicado en el cromosoma 7. El producto de este gen, la **proteína del conducto de Cl**, participa en la alteración final del moco y las secreciones digestivas, el sudor y las lágrimas. Todas las mutaciones del gen CFTR conducen al transporte epitelial anómalo de Cl^- que afecta la viscosidad de la secreción de las glándulas exocrinas. Casi todas las glándulas exocrinas secretan un moco de viscosidad anómala que obstruye las glándulas y sus conductos excretores.

La evolución de la enfermedad está determinada, en gran medida, por el grado de afectación pulmonar. Al nacimiento, los pulmones son normales. Sin embargo, la proteína del conducto de Cl^- defectuosa en el epitelio bronquial hace que disminuya la secreción de Cl^- y aumente la reabsorción de Na^+ y agua desde la luz (fig. C19-3.1). Como resultado, la “barredora mucociliar” deja de funcionar en forma correcta y se acumula una secreción mucosa singularmente espesa. Es probable que la lesión pulmonar se inicie por la obstrucción de los bronquíolos. La obstrucción bronquiolar bloquea las vías aéreas y conduce a un engrosamiento de las paredes bronquiolares y a otras alteraciones degenerativas en los alvéolos. Debido a que los líquidos permanecen atrapados en los pulmones, las personas con fibrosis quística sufren infecciones frecuentes de las vías respiratorias. La clonación del gen CFTR permitiría el uso de terapia génica en un futuro cercano.

(cont. en pág. 739)

CUADRO 19–3 Correlación clínica: fibrosis quística (cont.)

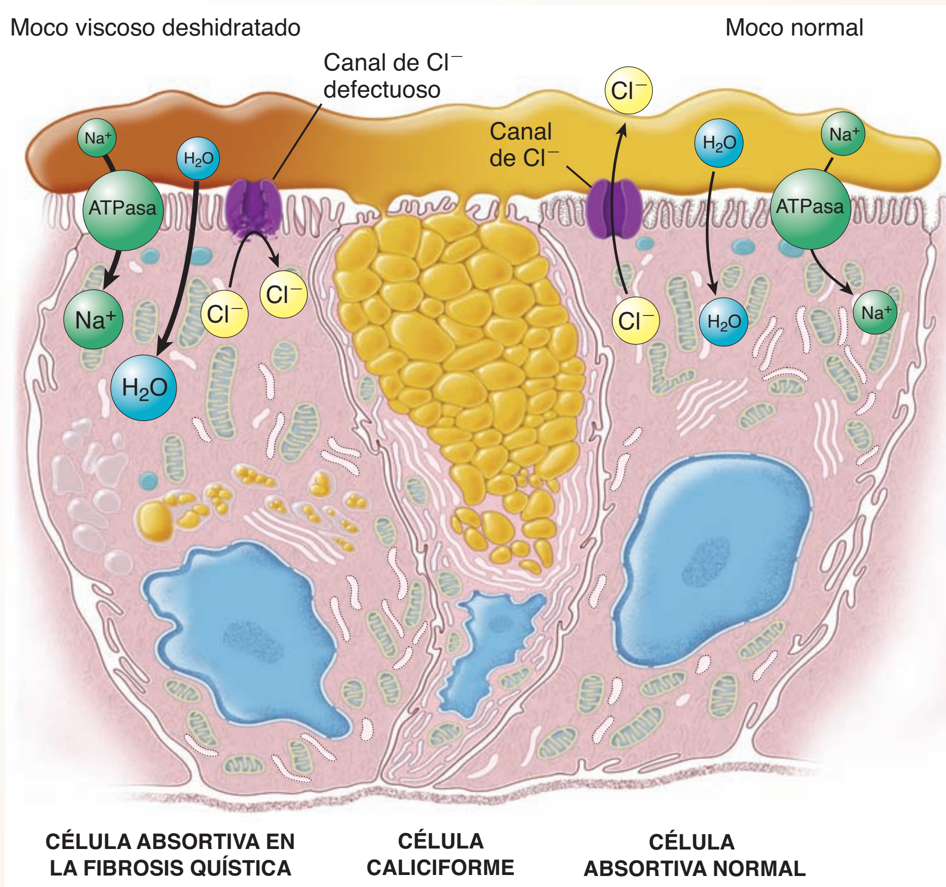


FIGURA C19-3.1 ▲ **Diagrama esquemático de la patología en la fibrosis quística.** En la fibrosis quística, la secreción de aniones Cl^- hacia la luz del árbol bronquial está muy disminuida debido a la falta o el mal funcionamiento de una proteína del conducto de cloro. La reabsorción de Na^+ desde la luz del árbol bronquial aumenta y produce la entrada de agua en la célula. Como resultado, la capa mucosa en el árbol bronquial se deshidrata y se torna muy viscosa. Este moco espeso es difícil de mover por el mecanismo de barredora mucociliar y obstruye la luz del árbol bronquial, lo cual obstaculiza el flujo de aire.

CUADRO 19–4 Correlación clínica: enfisema y neumonía

El **enfisema** es un trastorno pulmonar que se caracteriza por el agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales con respecto al bronquíolo terminal. Este agrandamiento es causado por la obstrucción crónica del flujo aéreo, con más frecuencia debido a un estrechamiento de los bronquíolos, y se acompaña de una destrucción de la pared alveolar (fig. C19-4.1). En consecuencia, en esta enfermedad se reduce mucho la superficie para el intercambio gaseoso. El enfisema es bastante frecuente; se descubre en alrededor de la mitad de todas las autopsias y se reconoce con facilidad. Los patólogos identifican varios tipos de enfisema. Sin embargo, en la clínica es más importante la gravedad de la enfermedad que el reconocimiento del tipo específico. El enfisema, con frecuencia, es causado por la inhalación crónica de partículas exógenas como polvo de carbón, fibras textiles y polvillo de la construcción. No obstante, la causa más común, es el humo del tabaco.

La destrucción de la pared alveolar puede asociarse con un exceso de lisis de elastina y otras proteínas estructurales en los tabiques alveolares. La elastasa y otras proteasas derivan de neutrófilos, macrófagos y monocitos pulmonares. Una enfermedad genética específica, la **insuficiencia de α1-antitripsina,** causa en pacientes tanto heterocigotos como homocigotos una forma particularmente grave de enfisema o la **enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).** En los homocigotos suele ser mortal si no se trata, pero su gravedad se puede disminuir con la administración del inhibidor exógeno de la enzima.

CUADRO 19–4 Correlación clínica: enfisema y neumonía (cont.)

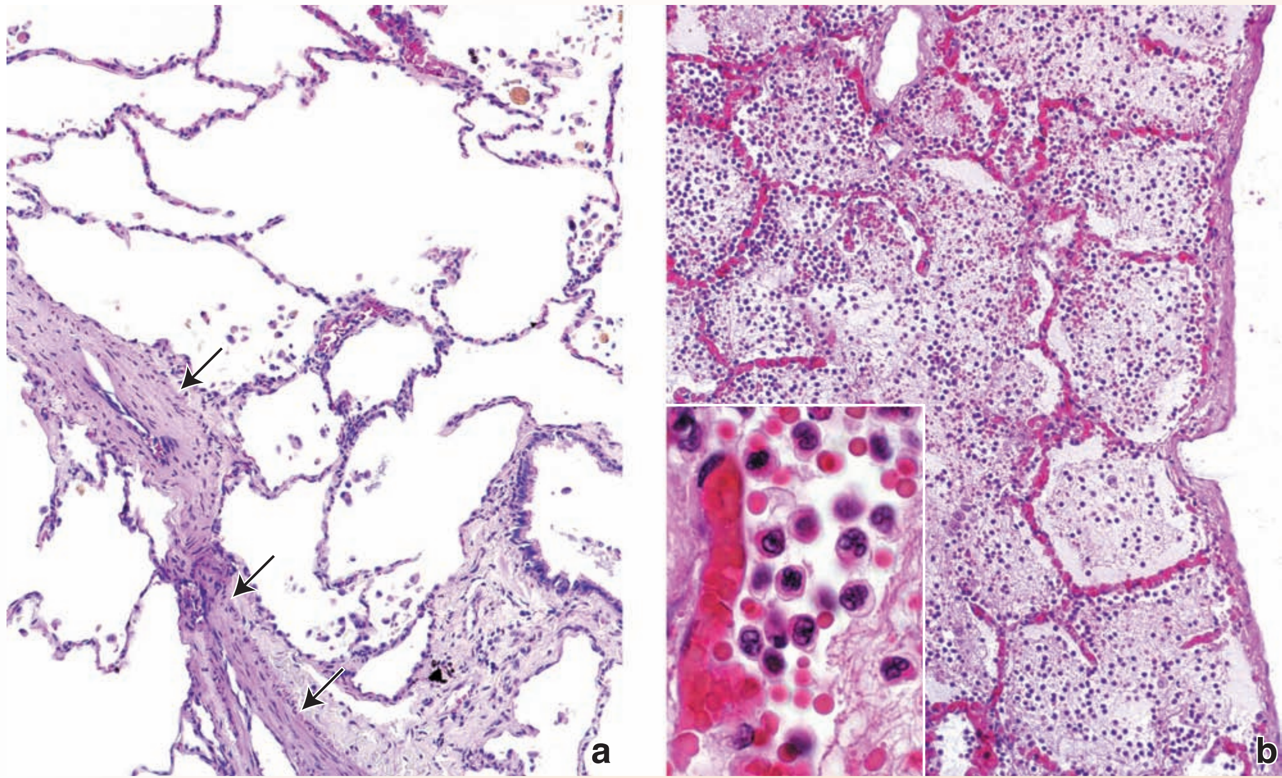


FIGURA C19-4.1 ▲ Fotomicrografías de enfisema y neumonía. a. Esta fotomicrografía de un corte del pulmón de una persona con enfisema, muestra la destrucción parcial de tabiques interalveolares, que conduce al agrandamiento permanente de los espacios aéreos. Debe notarse que los cambios en el parénquima pulmonar se acompañan del engrosamiento de la pared de los vasos pulmonares (*flechas*) y de la presencia de una abundancia de células dentro de los espacios aéreos. Estas células son los macrófagos alveolares que se ven con más aumento en la figura 19-20. 240 ×. **b.** Esta fotomicrografía de un corte de pulmón muestra la etapa inicial de una neumonía (inflamación del pulmón) aguda. Debe observarse que los espacios aéreos están llenos de un exudado compuesto que contiene leucocitos (sobre todo neutrófilos), eritrocitos y fibrina. Los capilares en el tabique alveolar están dilatados y congestionados de eritrocitos. Los patólogos llaman estado de hepatización roja a esta etapa de la neumonía. En esta etapa, en el examen macroscópico, la porción afectada del pulmón aparece roja (por los capilares dilatados), firme (por la falta de espacios aéreos) y pesada (por el exudado dentro de los alvéolos); el término *hepatización* deriva de la semejanza del tejido pulmonar afectado con el del hígado. 240 ×. **Recuadro**. Parte de un alvéolo visto con más aumento. Debe notarse el capilar congestivo y dilatado dentro del tabique alveolar. El espacio aéreo está repleto de neutrófilos y eritrocitos. En el *ángulo inferior derecho* se ve la organización inicial del exudado intraalveolar; nótese que la red de fibrina en desarrollo contiene neutrófilos y varios eritrocitos que han quedado atrapados. 420 ×.

Puntos esenciales
Sistema respiratorio



GENERALIDADES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

- El **sistema respiratorio** está compuesto por dos pulmones y una serie de vías aéreas que conducen el aire hacia los pulmones y desde ellos.
- Las tres funciones principales del sistema respiratorio son la **conducción del aire**, la **filtración del aire** y el **intercambio gaseoso (respiración)**.
- La **porción superior del sistema respiratorio** (cavidades nasales, senos paranasales, nasofaringe y orofaringe) se desarrolla a partir de la cavidad bucal primitiva.
- La **porción inferior del sistema respiratorio** (laringe, tráquea, bronquios con sus divisiones y pulmones) se desarrolla desde la evaginación ventral del endodermo del intestino anterior.
- La **porción conductora** del sistema respiratorio incluye la porción superior del sistema respiratorio, la laringe, la tráquea, los bronquios y la mayoría de los bronquíolos (hasta los bronquíolos terminales).
- La **porción respiratoria** contiene los bronquíolos respiratorios, los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos.

CAVIDADES NASALES

- Las cámaras pares de las **cavidades nasales** se dividen en **vestíbulos** (entrada a las cavidades nasales), **regiones respiratorias** y **regiones olfatorias**.
- La **región respiratoria** está tapizada por la **mucosa respiratoria** que contiene epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado.
- El epitelio respiratorio se compone de **células ciliadas** (que son células cilíndricas altas con cilios para el movimiento de la secreción y otras partículas en la superficie de la mucosa), **células caliciformes** (mucosecretoras), **células en cepillo** (para la inervación sensorial), **células de gránulos pequeños** (células enteroendocrinas para la secreción de hormonas y citocinas) y **células basales** (células madres).
- La **mucosa respiratoria** calienta, humedece y filtra el aire inspirado. Posee una red vascular extensa en la lámina propia, así como abundantes glándulas secretoras de mucosa y serosa.
- La **región olfatoria** ubicada en el techo de la cavidad nasal está tapizada por un epitelio olfatorio seudostratificado sin células caliciformes.
- El **epitelio olfatorio** se compone de **células receptoras olfatorias** (neuronas bipolares), **células de sostén**, **células en cepillo** y **células basales**.
- Las **células receptoras olfatorias** poseen cilios apicales inmóviles, que contienen los receptores acoplados a la proteína G que participan en la vía de transducción olfatoria.
- Las **glándulas olfatorias** (glándulas de Bowman) son una característica distintiva de la mucosa olfatoria.

FARINGE Y LARINGE

- La **faringe** es una continuación posterior de las cavidades bucal y nasal. Es el paso del alimento hacia el esófago y del aire hacia la laringe.
- La **laringe** es una conexión entre la faringe y la tráquea. Contiene **pliegues vocales** que controlan el flujo de aire a través de la laringe y vibran para producir sonido.
- La laringe está tapizada por la **mucosa respiratoria**, a excepción de la superficie luminal de las cuerdas vocales, que están cubiertas por un **epitelio estratificado plano.**

TRÁQUEA

- La **tráquea** se extiende desde la laringe hasta el mediastino, donde se divide en dos bronquios principales (primarios).
- La pared de la tráquea consiste en cuatro capas: **mucosa** (compuesta por un epitelio seudostratificado ciliado que se localiza sobre una membrana basal gruesa), **submucosa** (tejido conjuntivo denso irregular), **cartílago** (compuesta por cartílagos hialinos con forma de C) y **adventicia** (adhiere la tráquea a las estructuras contiguas).

BRONQUIOS Y BRONQUÍOLOS

- La tráquea se divide en **bronquios principales (primarios) derecho e izquierdo** que se introducen en los pulmones y sufren repetidas divisiones que terminan en los bronquíolos.
- Los bronquios están tapizados por **mucosa respiratoria** con la misma composición celular que la tráquea. Poseen **placas cartilaginosas** y una capa circular de **músculo liso.**
- Los **bronquíolos** son ramas de los bronquios segmentarios que tienen un diámetro de 1 mm o menos y no poseen placas cartilaginosas ni glándulas.
- Los **bronquíolos terminales** conductores más pequeños están revestidos por un epitelio simple cúbico que contiene **células de Clara**. Estas células producen un agente tensioactivo que previene el colapso de las vías respiratorias.
- Los **bronquíolos respiratorios** son la primera parte del árbol bronquial que permite el intercambio gaseoso.

ALVÉOLOS

- El **bronquíolo respiratorio** se divide en conductos alveolares que conducen a los sacos alveolares que están rodeados por cúmulos de alvéolos.
- Los **alvéolos** son los espacios aéreos terminales del sistema respiratorio.
- Sus tabiques son el sitio donde ocurre el intercambio gaseoso entre el aire y la sangre.
- El **epitelio alveolar** se compone de células alveolares tipo I y II (neumocitos) con células en cepillo ocasionales.
- Las **células alveolares tipo I** son células planas muy delgadas que recubren el 95% de la superficie alveolar y forman la barrera entre el espacio aéreo y la pared septal.
- Las **células alveolares tipo II** son células secretoras que producen y secretan surfactante, el cual disminuye la tensión superficial alveolar. Tienen cuerpos laminares característicos que se ven con el microscopio electrónico.
- El **tabique alveolar** es el sitio donde está la barrera hematogaseosa. Se compone de una capa delgada de agente tensioactivo, una célula epitelial tipo I con su lámina basal y una célula endotelial capilar con su lámina basal. A menudo, estas dos láminas basales se fusionan.
- Los **macrófagos alveolares y septales** están presentes en los espacios aéreos alveolares y en el tejido conjuntivo septal, respectivamente.

IRRIGACIÓN, INERVACIÓN Y DRENAJE LINFÁTICO

- El pulmón tiene circulación tanto pulmonar como bronquial.
- La **circulación pulmonar** lleva sangre a través de las ramas de la arteria pulmonar hasta la red de capilares que rodean los alvéolos para su oxigenación. La sangre es recogida por capilares venosos pulmonares que normalmente forman las venas pulmonares.
- La **circulación bronquial**, a través de las arterias bronquiales, irriga las paredes de los bronquios, los bronquíolos y el resto del tejido conjuntivo pulmonar.
- Los **nervios autónomos** siguen las ramas de las arterias pulmonares e inervan el músculo liso de los vasos sanguíneos, el árbol bronquial y la mucosa respiratoria.
- El **drenaje linfático** pulmonar doble establece un paralelismo con la irrigación sanguínea doble. Cerca de los bronquios suele haber acumulación de tejido linfático asociado a los bronquios **(BALT)** y ganglios linfáticos.

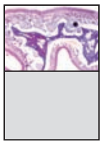
LÁMINA 69 Mucosa olfatoria

La mucosa olfatoria se encuentra en el techo y en parte de las paredes de la cavidad nasal. Su epitelio seudoestratificado es más grueso que el epitelio no sensorial y actúa como receptor del olfato. El epitelio olfatorio consiste en **células olfatorias**, **células de sostén** (sustentaculares), **células basales** y **células en cepillo**.

Las células olfatorias son neuronas bipolares. La región apical de la célula está expandida en una vesícula olfatoria desde la cual se extienden los cilios inmóviles, que son los verdaderos receptores, hacia las secreciones superficiales. La región celular basal se adelgaza para formar una prolongación axónica que se introduce en la lámina propia y se reúne a los axones de otras células receptoras para formar el nervio olfatorio. Las células de Schwann grandes y cuboides, son una característica prominente de estos axones, lo cual le imparte al nervio un aspecto poco habitual.

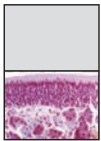
Las células de sostén son células cilíndricas con microvellosidades apicales. Se adhieren a las células receptoras olfatorias a través de las uniones adherentes y proporcionan soporte mecánico y metabólico. Las células basales son células madres desde las cuales se diferencian células olfatorias y células de sostén. Las células en cepillo corresponden al mismo tipo celular que se produce en el epitelio respiratorio no sensorial.

La lámina propia está en contigüidad directa con el periostio. Contiene una abundancia de vasos sanguíneos y linfáticos, nervios amielínicos y mielínicos y glándulas olfatorias (de Bowman). Éstas son glándulas tubuloalveolares serosas cuya secreción acuosa sirve como trampa y solvente para las sustancias odoríferas y lava continuamente la superficie olfatoria.



Mucosa olfatoria, cavidad nasal, ser humano, Azan, 75×.

En esta fotomicrografía de orientación se muestra con poco aumento parte de la pared de la cavidad nasal. Se señala la **mucosa olfatoria** (*OM*) y el hueso etmoides (*EB*) cintiguo. La mucosa olfatoria está adherida en forma directa al tejido óseo; no hay submucosa. Sin embargo, en esta muestra, la mucosa se separa del tejido óseo debido a la retracción, un artefacto de técnica que ocurre con frecuencia. El **epitelio olfatorio** *(OEp)* es seudoestratificado, como el epitelio respiratorio; sin embargo, es típicamente más grueso. Debe notarse del **epitelio respiratorio** (*REp*) incluido en la parte *inferior derecha* de la fotomicrografía. La característica más útil para identificar la mucosa olfatoria es la abundancia de nervios (*N*) amielínicos grandes y **glándulas olfatorias (glándulas de Bowman)** (*BG*) en el tejido conjuntivo de la mucosa. Debe notarse que la mucosa respiratoria adyacente carece de nervios y presenta una escasez relativa de glándulas.

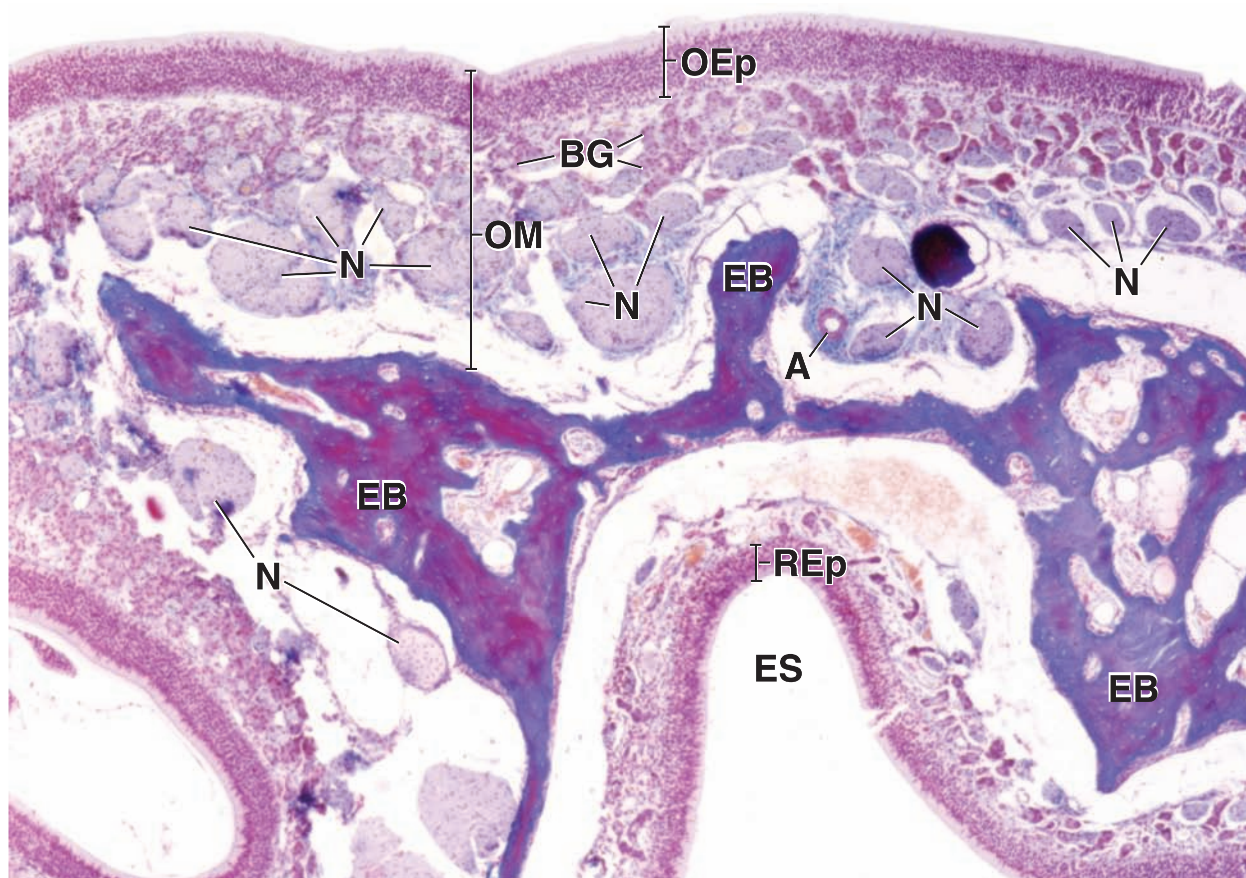


Mucosa olfatoria, cavidad nasal, ser humano, Azan, 375×.

Con este aumento mayor, es posible distinguir de modo general los tres tipos de células principales del epitelio olfatorio de acuerdo con el aspecto y la ubicación nuclear, así como por ciertas características citoplasmáticas. Por ejemplo, los núcleos de las **células de sostén** (*SC*) son bastante densos y se encuentran más cerca de la superficie epitelial. Están dispuestos en una sola capa casi nítida. La célula de sostén tiene una forma cilíndrica y se extiende desde la membrana basal por todo el espesor del epitelio. Justo debajo de esta capa están los cuerpos celulares de las **células receptoras olfatorias** (*OC*). Se encuentran en diferentes alturas dentro del espesor del epitelio. La exploración minuciosa de los núcleos de estas células neuronales bipolares, permite comprobar que contienen más eucromatina que los núcleos de las células de sostén y, a menudo, exhiben varios nucléolos. En este preparado, los nucléolos aparecen como pequeños corpúsculos redondeados rojos. En algunos casos, en particular cuando hay retracción, se puede observar la prolongación dendrítica adelgazada que se extiende hacia la superficie olfatoria. Del mismo modo, a veces puede distinguirse una prolongación axónica en la región basal del epitelio. Las **células basales** (*BC*), que son las menos abundantes entre los tipos celulares principales, se caracterizan por núcleos redondeados pequeños y citoplasma escaso. Están espaciadas irregularmente y se encuentran en la proximidad de la membrana basal. Debe notarse que la mucosa olfatoria a diferencia de la mucosa respiratoria carece de células caliciformes.

La **lámina propia** contiene muchos vasos sanguíneos (capilares [*C*], venas [*V*]), linfáticos, nervios olfatorios (*N*) y glándulas olfatorias (de Bowman) (*BG*). Las **glándulas de Bowman** son estructuras tubuloalveolares ramificadas. Exhiben una luz muy pequeña (*flechas*). Los conductos excretores se extienden desde la porción secretora de la glándula desde muy cerca del epitelio suprayacente (*punta de flecha*) y atraviesan directamente el epitelio para verter las secreciones en la superficie. Los conductos son muy cortos, lo que dificulta su identificación. Las evaginaciones axónicas muy delgadas (*AP*) de las células olfatorias, a veces son visibles en la lámina propia antes de ser envainadas por las células de Schwann para formar los nervios olfatorios prominentes. Los núcleos que hay en los nervios olfatorios pertenecen a las células de Schwann (*ScC*).

A, arteria
AP, prolongación axónica
BC, células basales
BG, células de Bowman
C, capilar
EB, hueso etmoides
ES, celdilla etmoidal
N, nervios olfatorios
OC, células olfatorias
OEp, epitelio olfatorio
OM, mucosa olfatoria
REp, epitelio respiratorio
SC, núcleos de células de sostén
ScC, núcleos de células de Schwann
V, vena
flechas, luz de las glándulas de Bowman
punta de flecha, conducto de una glándula de Bowman que se introduce en el epitelio.


OEp
BG
OM
N
N
EB
N
N
A
EB
REp
N
ES
EB

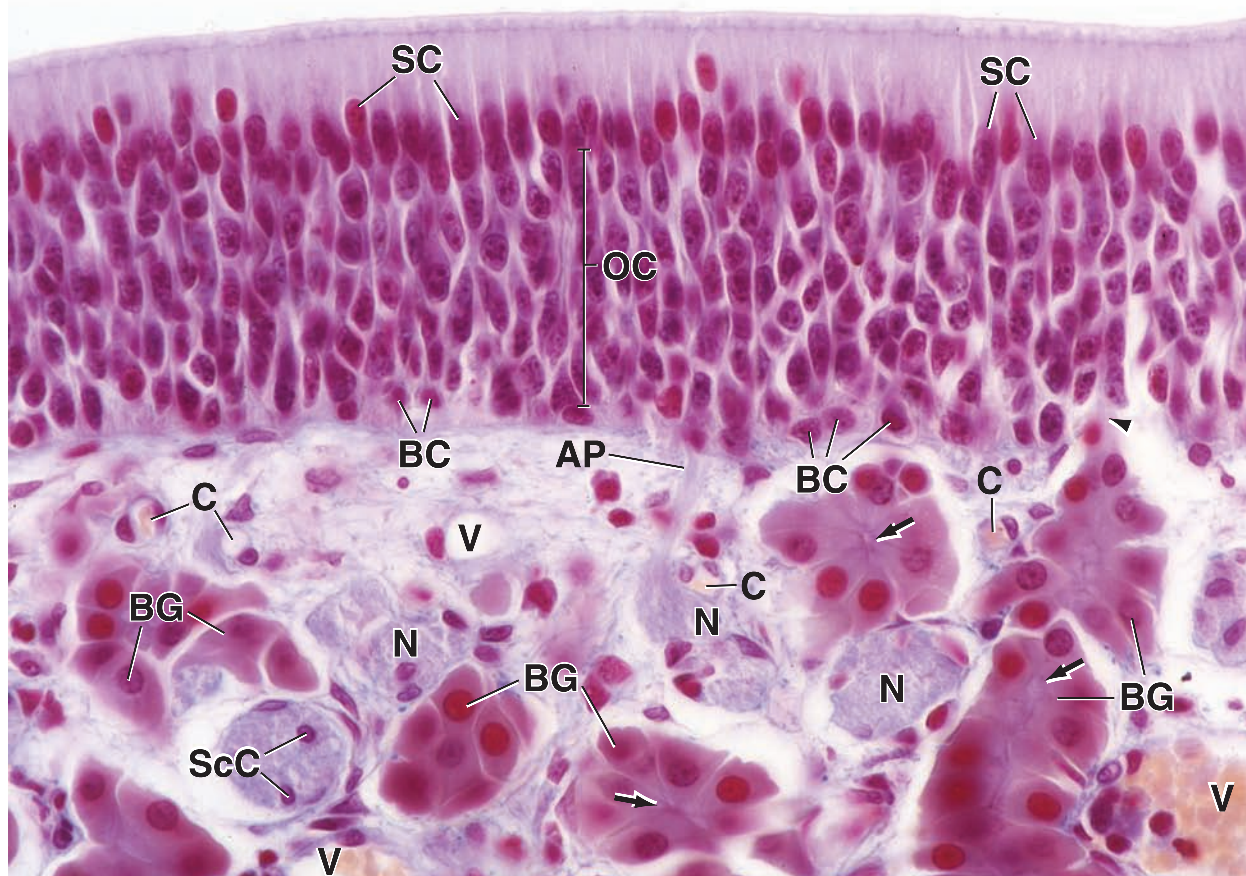
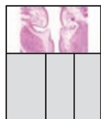

SC
SC
OC
BC
AP
BC
C
C
V
C
N
BG
N
N
BG
BG
ScC
V
V

LÁMINA 70 Laringe

La **laringe** es la parte de las vías respiratorias ubicada entre la orofaringe y la tráquea que funciona para la fonación. Consiste un esqueleto cartilaginoso, al cual están unidos los músculos intrínsecos y extrínsecos, y una superficie mucosa que cambia las características de su epitelio, desde el seudoestratificado en la vía aérea hasta uno estratificado plano en las regiones sometidas a la abrasión por la corriente de aire. Los músculos mueven ciertos cartílagos con respecto a otros y al hacerlo aumentan o disminuyen la abertura de la glotis y aumentan o disminuyen la tensión de los pliegues vocales (cuerdas). De esta manera, se generan vibraciones de diferentes longitudes de onda en el aire que pasa y se produce el sonido.



Laringe, simio, H&E, 15 ×.

Los **pliegues vocales** son estructuras en forma de crestas que tienen una orientación anteroposterior (ventral-dorsal). En los cortes frontales, los pliegues vocales (*VF*) se seccionan en sentido transversal, dando la apariencia que se ve aquí. Los dos pliegues vocales y el espacio que hay entre ellos constituyen la glotis. Justo por encima de cada pliegue vocal hay una cavidad alargada llama **ventrículo** (*V*), y por encima del ventrículo hay otro pliegue llamado **pliegue ventricular** (*VNF*) o, a veces, cuerda vocal falsa. Por debajo y lateral a los pliegues vocales están los músculos faríngeos (*VM*). Dentro del pliegue vocal hay una cantidad considerable de material elástico, si bien no suele ser obvio en los preparados de rutina teñidos con H&E. Este material elástico es parte del ligamento vocal. Adopta una dirección anteroposterior dentro del pliegue vocal y desempeña un papel importante en la fonación.



Pliegues ventricular y vocal, laringe, simio, H&E, 160 ×.

Las superficies del pliegue vocal y del pliegue ventricular que hay dentro del *rectángulo 1* de la figura de arriba, se muestran aquí con más aumento y rotadas 90° en el sentido de las agujas del reloj. En la parte medial, ambos pliegues están revestidos por un **epitelio estratificado plano** (*SSE*). Aquí, el contacto entre las superficies es considerable. Hacia el lateral, las superficies constan de un epitelio cilíndrico estratificado (*SCE*). El contacto entre estas superficies causa menos desgaste. En la lámina propia de la mucosa de la laringe hay glándulas pequeñas (*Gl*).



Cavidad infraglótica, laringe, simio, H&E, 160 ×.

Aquí se muestra con más aumento el contenido del *rectángulo 2* de la fotomicrografía de arriba. Esta región de la laringe, situada por debajo de los ventrículos y la rima glottidis, se comunica con la tráquea y recibe el nombre de cavidad infraglótica. En ella es visible la transición entre el **epitelio estratificado plano** (*SSE*), con sus células superficiales aplanadas, y el **epitelio cilíndrico estratificado** (*SCE*), con sus células superficiales altas. La lámina propia está formada por tejido conjuntivo que contiene glándulas (*Gl*).



Infraglottic cavity, larynx, monkey, H&E × 160.

Justo debajo de la porción de la laringe que se muestra en la fotomicrografía de arriba, el revestimiento epitelial de la cavidad infraglótica de la laringe cambia de nuevo para convertirse en **epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado** (*PSE*). Deben notarse las columnas de citoplasma que indican claramente la índole cilíndrica de las células superficiales. En la parte superior de la figura, el epitelio es cilíndrico estratificado; en la parte inferior de la figura, es seudocilíndrico estratificado. Esta distinción es difícil de hacer con el examen de una sola muestra, como la que se ve aquí, y se necesita más información para lograrlo. La información adicional es la presencia de cilios en el epitelio seudocilíndrico estratificado; este epitelio es típicamente ciliado. Si bien no es evidente en las fotomicrografías, debe tenerse en cuenta que el epitelio cilíndrico estratificado tiene una distribución muy limitada y suele estar entre epitelio estratificado plano y algunos otros tipos epiteliales (p. ej., seudocilíndrico estratificado aquí o cilíndrico simple en la transición anorrectal, lámina 64). La lámina propia es un tejido conjuntivo celular laxo, y también contiene algunas glándulas (*GL*).

Gl, glándulas
PSE, epitelio seudocilíndrico estratificado
SCE, epitelio cilíndrico estratificado
SSE, epitelio estratificado plano
V, ventrículos
VF, pliegues vocales
VM, músculo vocal
VnF, pliegues ventriculares

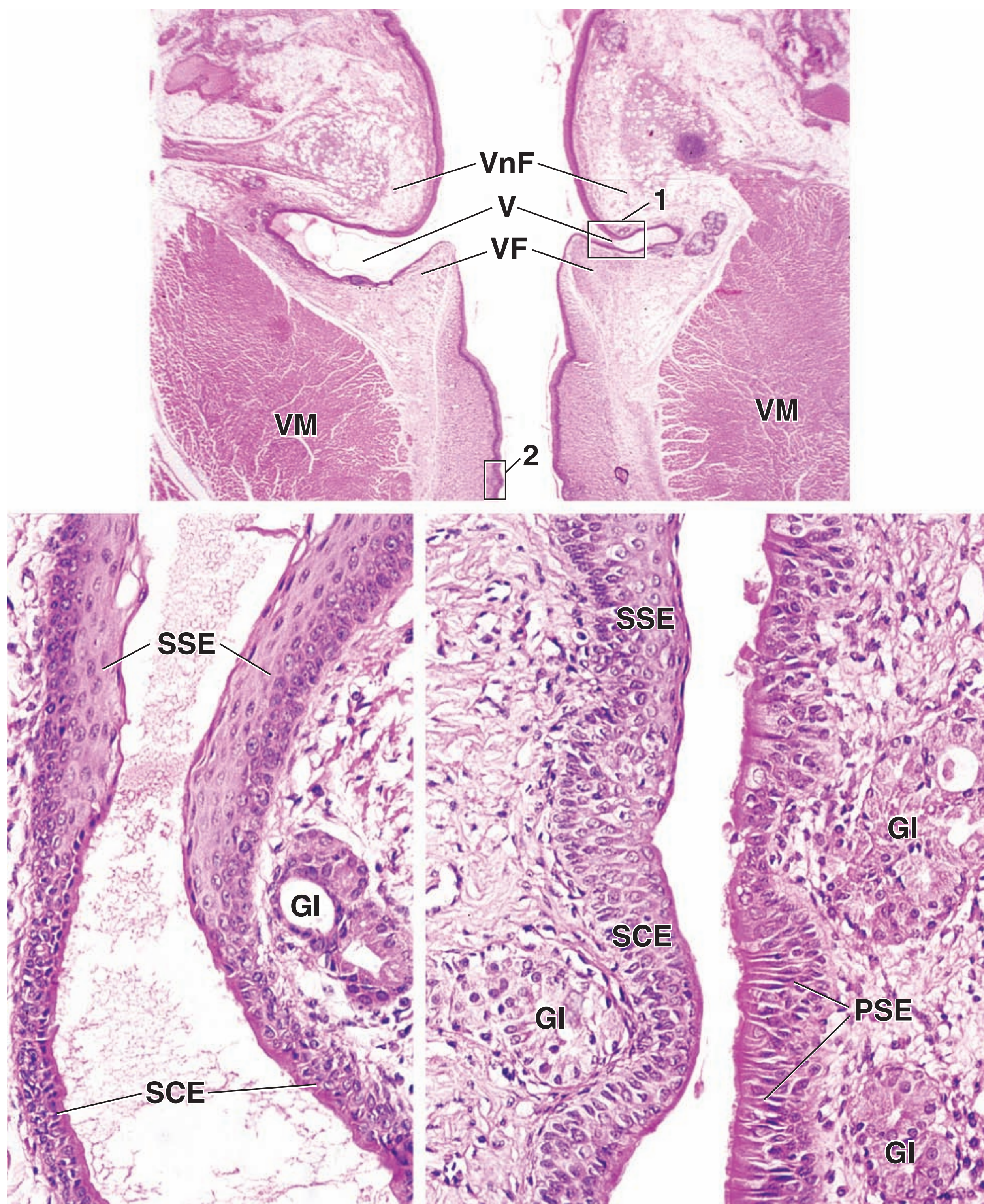
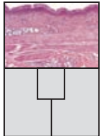

VnF
1
V
VF
VM
VM
2
SSE
GI
SCE
SSE
SCE
GI
GI
PSE
GI

LÁMINA 71 Tráquea

La **tráquea** es un tubo corto de unos 2,5 cm de diámetro y unos 10 cm de longitud. Se extiende desde la laringe hasta más o menos la mitad del tórax, donde se divide en dos bronquios principales **(bronquios primarios)**. Su función principal es la de servir como un conducto para el aire. La luz de la tráquea se mantiene abierta por medio de una serie de cartílagos hialinos con forma de C, que se apilan uno encima de otro para formar una estructura de soporte. El tejido fibroelástico y el músculo liso (el **músculo traqueal**) rellenan la brecha entre los extremos libres de los cartílagos en el borde posterior de la tráquea, contigua al esófago. La tráquea y los bronquios primarios están tapizados por el epitelio típico de las vías respiratorias (seudocilíndrico estratificado ciliado).

Al introducirse en los pulmones, los bronquios primarios se ramifican de inmediato para dar lugar a los **bronquios lobares (bronquios secundarios)** que abastecen los dos lóbulos del pulmón izquierdo y los tres lóbulos del pulmón derecho. En el pulmón, los cartílagos con forma de C se sustituyen por una cubierta de placas cartilaginosas (a veces superpuestas) que rodea completamente los bronquios.



Tráquea, ser humano, H&E, 90×.

Esta fotomicrografía de la pared posterior de la tráquea humana con poco aumento muestra el **epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado** (*EP*) sobre una **membrana basal** bien desarrollada (*Bm*). La membrana basal, que consiste en fibras colágenas finas muy juntas, en realidad es una capa reticular gruesa y densa no habitual y es, por lo tanto, parte de la lámina propia. Es particularmente nítida en la tráquea humana y puede sufrir engrosamiento con la irritación crónica, como ocurre en los fumadores. En el epitelio se ve una abundancia de células caliciformes (*GC*) en la forma espacios ovoides claros. Bajo este epitelio hay una **lámina propia** (*LP*) delgada y una submucosa (SM) gruesa y densa. A ambos lados del **músculo traqueal** (*TM*), que es una banda de tejido muscular liso que rellena la brecha entre los extremos posteriores de los cartílagos traqueales con forma de C (no ilustrados) y sirve para separar la tráquea del esófago, se ven glándulas seromucosas (*Gl*). El tejido adiposo (*Ad*) también está presente en la submucosa entre el esófago y la tráquea.



Tráquea, ser humano, H&E, 65×.

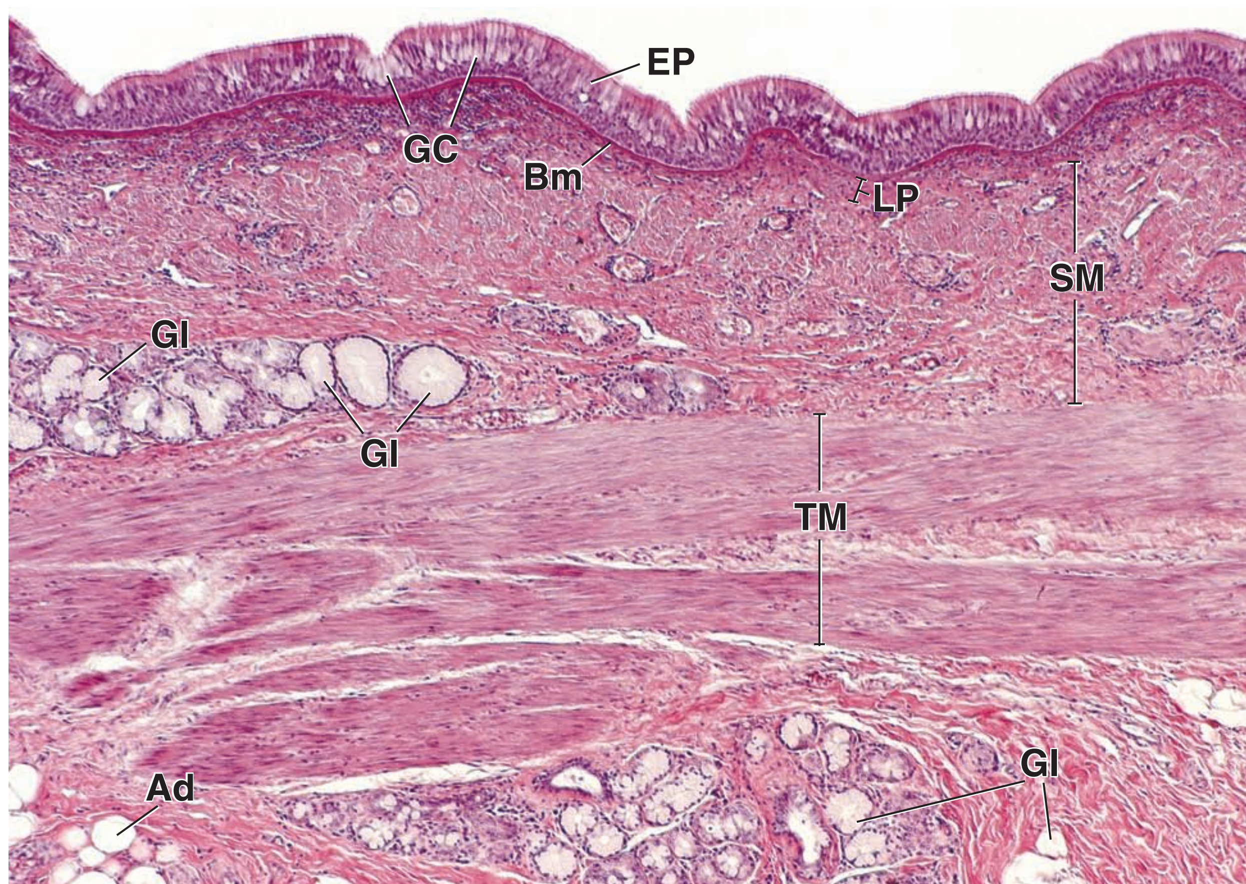
Esta fotomicrografía muestra la pared de la tráquea a la altura de un extremo del cartílago traqueal con forma de C (*TC*). La porción del **epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado** (*EP*) no presenta tantas células caliciformes como se ve en la figura anterior. Sin embargo, la **membrana basal** (*Bm*) es evidente, como lo son la **lámina propia** (*LP*) muy celular y la **submucosa** (*SM*) de la tráquea. Una vez más, las glándulas seromucosas (*Gl*) son evidentes por debajo de la submucosa. Los extremos de los haces del músculo traqueal (*TM*) están situados hacia la línea media, posteriores con respecto a las glándulas. Un pequeño nódulo linfático (*LN*) se encuentra junto al extremo de uno de los haces. En el tejido conjuntivo que está entre el músculo traqueal y la pared del esófago hay una cantidad importante de tejido adiposo (*Ad*) (no mostrado en esta imagen).



Tráquea, ser humano, H&E, 250×, recuadro, 500×.

En esta fotomicrografía de la pared traqueal vista con más aumento y en el recuadro, los cilios del **epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado** (*EP*) se identifican particularmente bien, al igual que la línea densa formada por los cuerpos basales de los cilios (*BB*) en el citoplasma apical de las células epiteliales. Las **células caliciformes** (*GC*) se reconocen con facilidad, y el desplazamiento de su núcleo aplanado (*N*) hacia la base de la célula es obvio. El espesor y la densidad de la **membrana basal** (*Bm*) son más fáciles de ver aquí que con el aumento menor de las otras fotomicrografías. Una vénula (*V*) que contiene “fantasmas” de eritrocitos se ve en el centro de la submucosa, y algunas células inflamatorias (*IC*), probablemente linfocitos, se ven junto a la vena, y distribuidos en forma dispersa en la submucosa pero con una densidad mayor en la lámina propia. En el *extremo inferior* de la fotomicrografía, se ven apenas algunas partes de las glándulas seromucosas (*GL*).

Ad, tejido adiposo
BB, cuerpos basales
Bm, membrana basal
C, cilios
EP, epitelio
GC, células caliciformes
Gl, glándulas
IC, células inflamatorias
LN, nódulo linfático
LP, lámina propia
N, núcleo de células caliciformes
SM, submucosa
TC, cartílago traqueal
TM, músculo traqueal
V, vena


EP
GC
Bm
LP
SM
Gl
Gl
TM
Ad
Gl

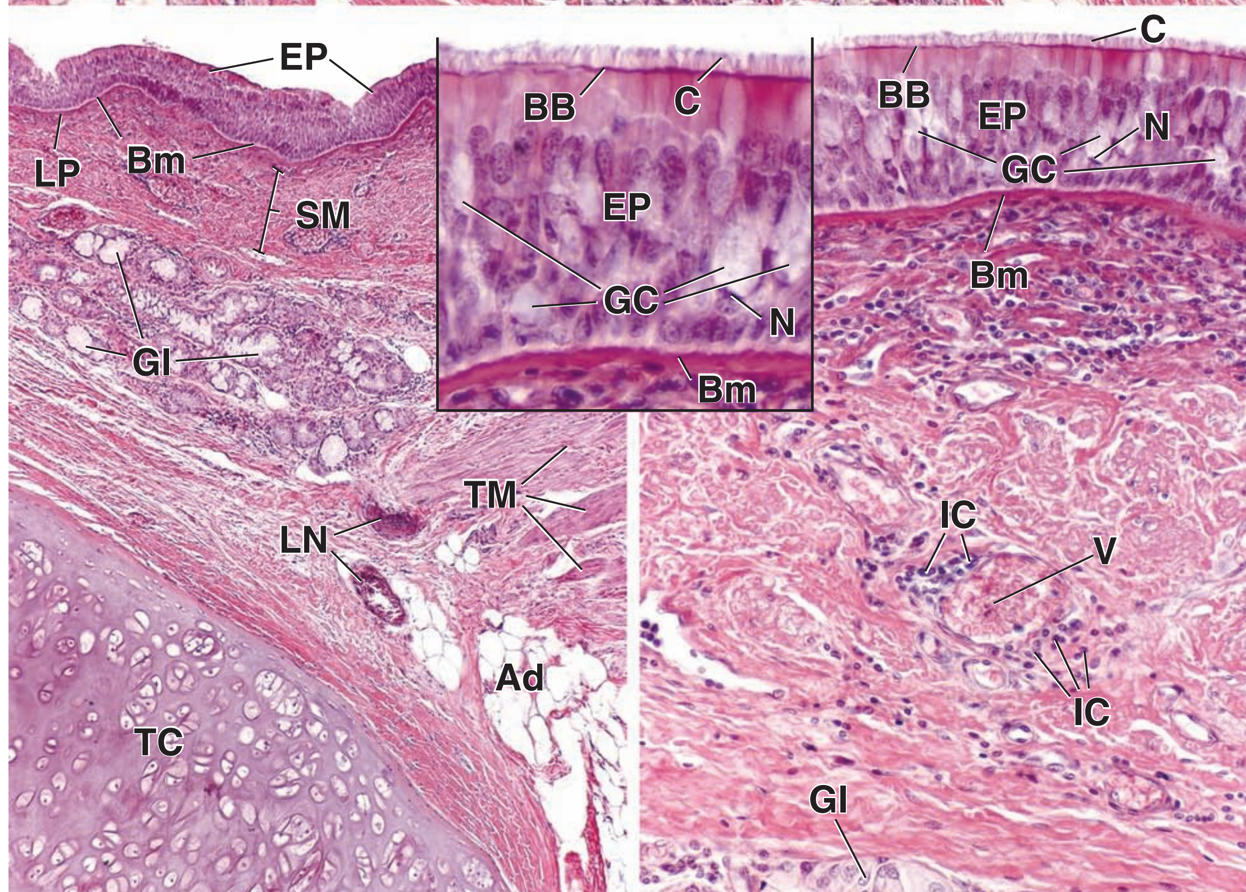
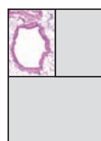

EP
LP
Bm
SM
Gl
TM
LN
Ad
TC
BB
C
EP
GC
N
Bm
C
BB
EP
N
GC
Bm
IC
V
IC
Gl

LÁMINA 72 Bronquiolos y vias aéreas terminales

El **bronquio primario** que entra en cada pulmón se divide en bronquios secundarios y terciarios más pequeños. A medida que los bronquios se vuelven más pequeños, algunos componentes de la pared desaparecen o se reducen en cantidad. Por último, la vía respiratoria adquiere características muy diferentes de las de un bronquio, y comienza a llamarse **bronquíolo**. Los características que distinguen a los bronquíolos son la falta de cartílago, la pérdida de las glándulas submucosas y la desaparición gradual de las células caliciformes. El epitelio cambia de seudocilíndrico estratificado ciliado a cilíndrico simple ciliado y algunas células cilíndricas, incluso, carecen de cilios. El músculo liso ocupa una porción relativamente mayor de la pared bronquiolar que de la pared bronquial.

Los bronquíolos de conducción de diámetro más pequeño, los **bronquíolos terminales**, están tapizados por un epitelio simple cúbico ciliado, que entre las células ciliadas tiene células de Clara, células que secretan un agente tensioactivo que impide la adhesión luminal de las paredes bronquiolares durante la espiración. Los **bronquíolos respiratorios** son la primera parte del árbol bronquial que permite el intercambio gaseoso. Los bronquíolos respiratorios constituyen una zona de transición en la que se producen tanto conducción de aire como intercambio gaseoso. Las evaginaciones dispersas y de paredes delgadas que emite el bronquíolo respiratorio reciben el nombre de **alvéolos**; éstas son las estructuras en las que se produce el intercambio gaseoso entre el aire inspirado y los capilares sanguíneos.



Bronquíolo, pulmones, ser humano, H&E, 75×.

Aquí aparece un **bronquiolo** típico. Junto al bronquíolo, siempre hay vasos sanguíneos (BV). Las características principales de la pared bronquiolar que se tornan obvias en la imagen, son los haces de músculo liso (*SM*) y el epitelio de revestimiento (que se ve con más aumento en la lámina 73). Un aumento mayor mostraría que el epitelio es ciliado. Es mínima la cantidad de tejido conjuntivo y con este aumento escaso, no es conspicua. Sin embargo, está presente y separa el músculo en haces (es decir, la capa muscular no es una capa única continua). El tejido conjuntivo contiene colágeno y algunas fibras elásticas. Las glándulas no están presentes en la pared del bronquíolo. Alrededor del bronquíolo, están los espacios aéreos o alvéolos que comprende la mayor parte de la sustancia del pulmón.



Bronquíolo terminal y bronquíolos respiratorios, pulmón, ser humano, H&E, 75×.

En esta fotomicrografía puede verse el corte longitudinal de un segmento corto de bronquíolo (*B*) que se ramifica en dos **bronquíolos respiratorios** (*RB*). La última porción de un bronquíolo que se dividirá en bronquíolos respiratorios se llama **bronquíolo terminal.** No participa en el intercambio de gases entre aire y sangre; en cambio, los bronquíolos respiratorios si participan en el intercambio gaseoso. Las *flechas* marcan el lugar donde finaliza el bronquíolo terminal. No es infrecuente hallar cartílago (*C*) en la pared bronquiolar donde se produce la ramificación. Junto al bronquíolo hay vasos sanguíneos (*BV*) y un nódulo de linfocitos (*L*).

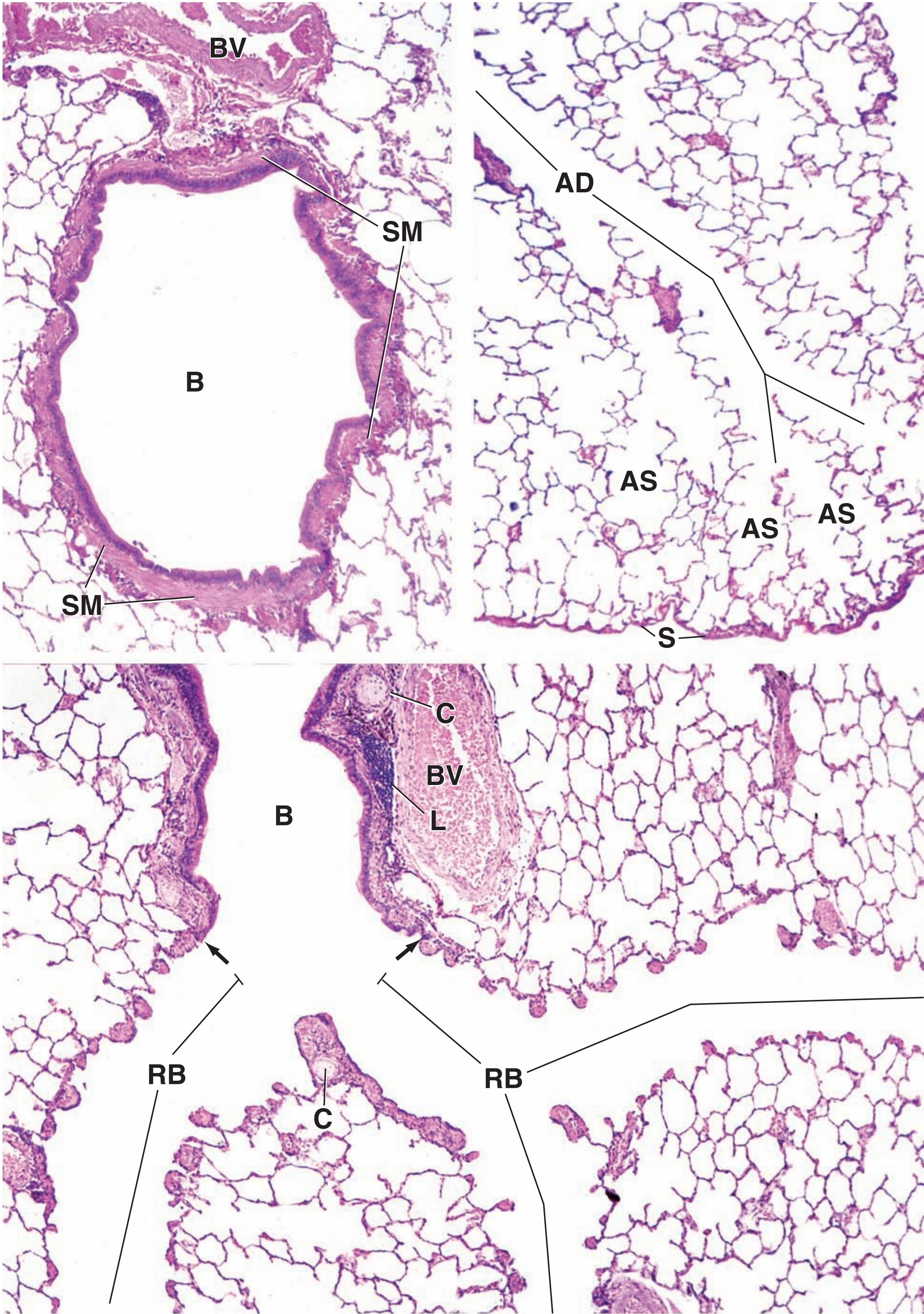
El bronquíolo respiratorio tiene una pared formada por dos componentes: uno consiste en recesos con una pared similar a la de los alvéolos y, por lo tanto, capaz de intercambiar gases; el otro tiene una pared formada por células cúbicas pequeñas que parecen estar apoyadas en un pequeño haz de material eosinófilo. Éste es el músculo liso rodeado por una delgada cubierta de tejido conjuntivo. Ambos componentes se ven con más aumento en la lámina 73.



Alvéolos, pulmones, ser humano, H&E, 75×.

El componente más distal de la vía respiratoria es el alvéolo. Los grupos de alvéolos que comparten una abertura común reciben el nombre de **saco alveolar** (*AS*). Los alvéolos que forman un tubo se denominan **conductos alveolares** (*AD*). La superficie exterior del tejido pulmonar es la serosa (*S*); consiste en un revestimiento de células mesoteliales que están apoyadas sobre una pequeña cantidad de tejido conjuntivo. Esta es la capa que los anatomistas llaman **pleura visceral**.

AD, conductos alveolares
AS, saco alveolar
B, bronquíolo
BV, vasos sanguíneos
C, cartílago
L, nódulo de linfocitos
RB, bronquíolo respiratorio
S, serosa
SM, músculo liso
flechas, final del bronquíolo terminal



BV
SM
SM
B
SM
AD
AS
AS
AS
S
C
BV
B
L
RB
RB
C

LÁMINA 73 Bronquiolo terminal, bronquiolo respiratorio y alvéolos

Los **bronquíolos respiratorios** continúan dividiéndose para formar los **conductos alveolares**, vías aéreas cuya pared está compuesta por hileras de alvéolos que tienen anillos de músculo liso en los tabiques interalveolares con aspecto de rodetes. Los conductos alveolares terminan en **sacos alveolares**, que son espacios grandes rodeados por cúmulos de alvéolos que se abren en estos espacios. Los alvéolos están tapizados por **células alveolares tipo I**, células planas muy delgadas que cubren alrededor del 95% de la superficie alveolar, y **células alveolares tipo II**, células cúbicas que secretan **surfactante**, un agente tensioactivo que reduce la tensión superficial en la interfaz aire-epitelio. El tejido que hay entre los alvéolos adyacentes se denomina **tabique alveolar**. Está formado por células epiteliales alveolares y su lámina basal, la lámina basal del endotelio capilar subyacente y las células endoteliales mismas, así como cualquier otro elemento de tejido conjuntivo que pueda haber entre las dos láminas basales. El tabique alveolar es el sitio donde está la **barrera hematogaseosa**.



Bronquíolo terminal, pulmón, ser humano, H&E, 550×.

Aquí se muestran las características histológicas de la pared bronquiolar terminal. El epitelio ciliado se extiende desde la parte superior de la figura hasta el *indicador romboidal*. Éste es un **epitelio seudocilíndrico estratificado ciliado** (*PsEp*). Todavía hay algunas células basales, de allí la designación de seudoestratificado. Por otra parte, el epitelio puede ser cilíndrico simple ciliado, y justo antes de convertirse en un bronquíolo respiratorio, puede incluir células cúbicas o cilíndricas. Estas células no ciliadas son **células de Clara** (*CC*, más allá del *indicador romboidal*). Las células de Clara producen un agente tensioactivo que contribuye a la expansión de los pulmones. El músculo liso (*SM*) de la pared bronquiolar se organiza en haces; otras células bajo el epitelio y alrededor del músculo liso pertenecen al tejido conjuntivo.



Bronquíolo respiratorio, pulmón, ser humano, H&E, 550×.

Aquí y en la figura *inferior izquierda* se muestra la pared de un **bronquíolo respiratorio**. Los alvéolos (*A*) son espacios aéreos terminales que se ven a la *izquierda* en cada una de las dos figuras. La luz del bronquíolo respiratorio está a la *derecha*. De manera característica, la pared del bronquíolo respiratorio consiste en regiones gruesas y delgadas alternantes. Las regiones gruesas son similares a la pared de un bronquíolo, excepto que el epitelio consiste en células de Clara cúbicas y no en células cilíndricas. Por lo tanto, como se ve aquí, las **células de Clara** (*CC*) son las células que recubren la superficie de las regiones gruesas, y debajo de ellas hay **haces de músculo liso** (*SM*), con una pequeña cantidad de tejido conjuntivo interpuesto. Las regiones delgadas son semejantes a la pared alveolar; esto se considera más adelante.



Bronquíolo respiratorio, pulmón, ser humano, H&E, 550×.

El **bronquíolo respiratorio** que se muestra en la figura *inferior izquierda* es un poco más distal que el de la figura *superior derecha*. Desde el punto de vista estructural, en esencia exhibe las mismas características que las que se observan en la figura *superior derecha,* excepto que hay menos células de Clara y el músculo liso es un tanto más delgado.

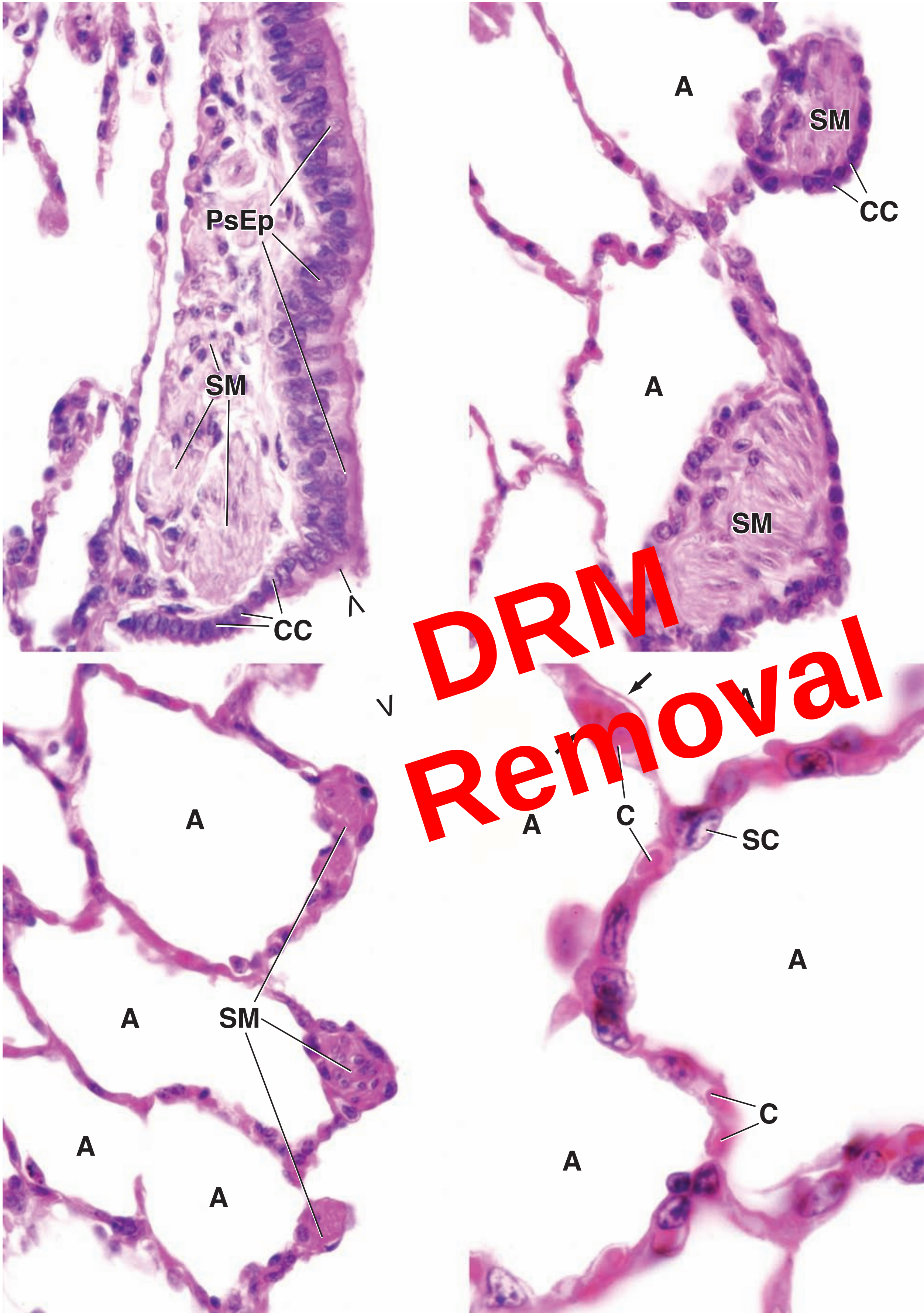


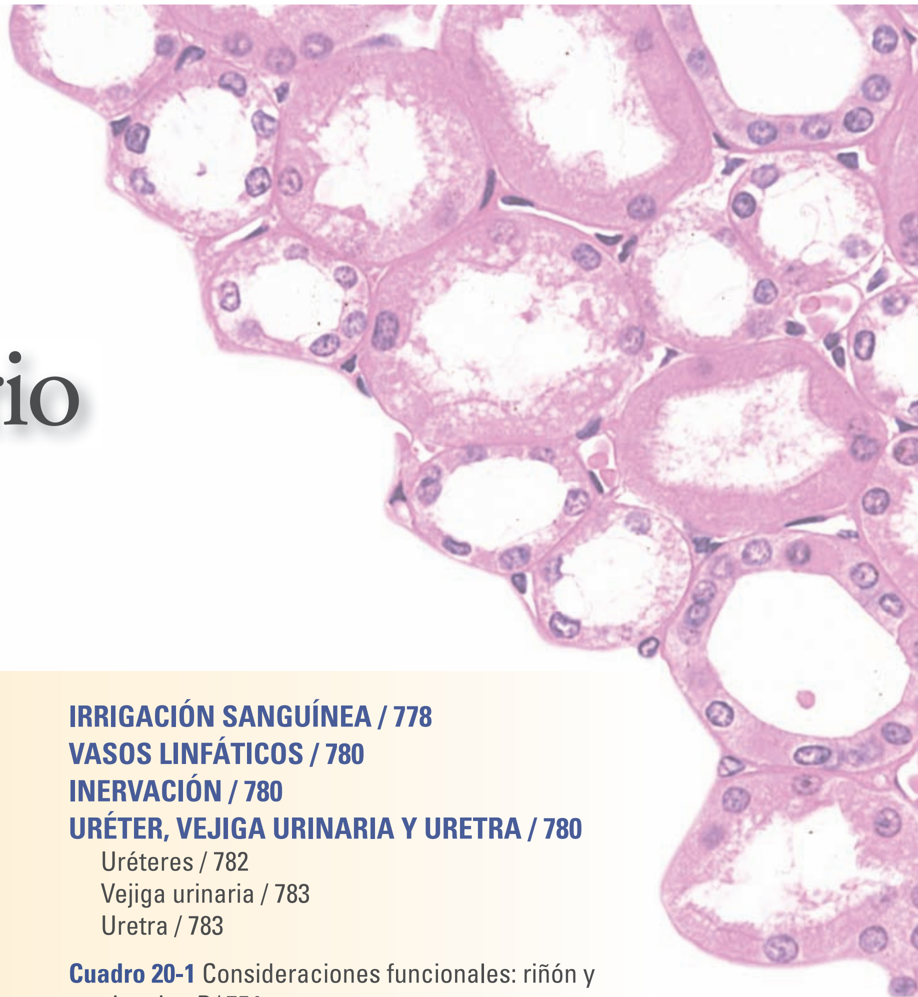
Alvéolos, pulmón, ser humano, H&E, 80×.

El componente central de la pared alveolar es el **capilar** (*C*) y, en ciertos lugares, hay tejido conjuntivo asociado. A cada lado, donde enfrenta a los alvéolos (*A*), entre el capilar y los espacios aéreos hay interpuesta una célula plana. Ésta es un **neumocito tipo I**. En algunos sitios, la célula tipo I está separada de la célula endotelial capilar por una sola lámina basal compartida por las dos células. Ésta es la porción delgada del complejo alveolocapilar, que se ve bien en la *parte superior* de la figura (*flechas*). El intercambio de gases se produce a través de la porción delgada del complejo alveolocapilar. Por otra parte, el tejido conjuntivo se interpone entre el neumocito tipo I y la célula endotelial del capilar; cada una de estas células epiteliales conserva su propia lámina basal.

Un segundo tipo de célula, célula del tabique o **neumocito tipo II** (*SC*), también tapiza el espacio aéreo alveolar. Esta célula muestra una forma típicamente redondeada (en lugar de aplanada), y el núcleo está rodeado por una notable cantidad de citoplasma, parte del cual puede aparecer claro. La célula del tabique produce un agente tensioactivo diferente del de la célula de Clara, que también permite que el pulmón se expanda.

A, alvéolo
C, capilar
CC, células de Clara
PsEp, epitelio seudocilíndrico estratificado
SC, célula del tabique
SM, músculo liso
flechas, porción delgada del complejo alveolocapilar
indicador romboidal, transición entre el epitelio seudocilíndrico estratificado y el epitelio cilíndrico simple con células de Clara.


PsEp
SM
CC
A
SM
CC
A
SM
DRM Removal
A
SM
A
A
A
A
C
A
SC
A
C
A



20

Sistema urinario



GENERALIDADES DEL SISTEMA URINARIO

El sistema urinario está compuesto por los dos **riñones**; los dos **uréteres**, que conducen la orina desde los riñones hasta la **vejiga urinaria** y la **uretra**, que conduce la orina desde la vejiga hacia el exterior del organismo.

Los riñones cumplen un papel importante en la homeostasis corporal mediante la conservación de líquidos y electrolitos y la eliminación de desechos metabólicos.

Al igual que los pulmones y el hígado, los **riñones** recuperan materiales esenciales y eliminan desechos. Para mantener la **homeostasis**, los riñones conservan agua, electrolitos y ciertos metabolitos. Los riñones son indispensables para mantener el pH plasmático constante al regular el equilibrio acidobásico, lo cual se logra mediante la excreción de iones hidrógeno cuando los líquidos corporales se tornan demasiado ácidos o mediante la excreción de bicarbonatos cuando los líquidos corporales se tornan muy alcalinos. Los riñones desempeñan un papel importante en la regulación y el mantenimiento de la composición y el volumen de líquido extracelular. Los productos de desecho metabólicos se descargan desde las células hacia la circulación y después en los riñones se eliminan de la sangre por filtración y **excreción** en la orina.

Los riñones son órganos muy vascularizados; reciben alrededor del 25 % del gasto cardíaco. La función renal tanto excretora como homeostática comienza cuando la sangre llega al **aparato de filtración** en el glomérulo. Inicialmente, el

plasma se separa de las células y de las proteínas grandes y se obtiene un **ultrafiltrado glomerular** de la sangre, u orina primaria, que las células del riñón modifican, entonces, por reabsorción selectiva y secreción específica. La **orina** definitiva es transportada por los uréteres hacia la vejiga urinaria, donde se almacena hasta que se elimina a través de la uretra.

La orina definitiva contiene agua y electrolitos al igual que productos de desecho, como la urea, el ácido úrico y la creatinina y productos de degradación de diversas sustancias.

El riñón también funciona como un órgano endocrino.

Las **actividades endocrinas** del riñón comprenden:

- Síntesis y secreción de la hormona glucoproteica **eritropoyetina (EPO)**, que actúa sobre la médula ósea y regula la formación de eritrocitos en respuesta a la reducción de la concentración de oxígeno en la sangre. La EPO es sintetizada por las células endoteliales de los capilares peritubulares en la corteza renal y actúa sobre receptores específicos expresados en la superficie de las células progenitoras eritrocíticas (Er-P) en la médula ósea. La forma recombinante de la **eritropoyetina (RhEPO)** se utiliza para el tratamiento de la **anemia** en pacientes con **nefropatía terminal.** También se utiliza para el tratamiento de la anemia derivada de la **supresión de la médula ósea** que se desarrolla en los pacientes con SIDA sometidos a un tratamiento con fármacos antirretrovirales, como la azidotimidina (AZT).
- Síntesis y secreción de la proteasa ácida **renina**, una enzima que interviene en el control de la presión arterial y el volumen sanguíneo. La renina es producida por las células yuxtaglomerulares y escinde el angiotensinógeno circulante para liberar angiotensina (v. pág. 769).
- Hidroxilación de **25-OH vitamina D3**, un precursor esteroide producido en el hígado, hacia su forma hormonalmente activa 1,25-$(OH)_2$ vitamina D_3. Este paso es regulado principalmente por la hormona paratiroidea (PTH), que estimula la actividad de la enzima 1α-hidroxilasa e incrementa la producción de la hormona activa (v. cuadro 20-1).



ESTRUCTURA GENERAL DEL RIÑÓN

Los **riñones** son grandes órganos rojizos con forma de habichuela, ubicados a cada lado de la columna vertebral en el espacio retroperitoneal de la cavidad abdominal posterior. Se extienden desde la duodécima vertebra torácica hasta la tercera vértebra lumbar y el riñón derecho está ubicado apenas más bajo que el izquierdo. Cada riñón mide aproximadamente 10 cm de largo × 6,5 cm de ancho (desde el borde cóncavo hasta el borde convexo) × 3 cm de espesor. En el **polo superior** de cada riñón, incluida dentro de la fascia renal y de una gruesa capa protectora de tejido adiposo perirrenal, se ubica la **glándula suprarrenal**. El **borde medial** del riñón es cóncavo y contiene una incisura vertical profunda denominada **hilio**, que permite la entrada y salida de los vasos y los nervios renales y la salida de la **pelvis renal**, es decir, el segmento inicial del uréter dilatado a la manera de embudo. Un corte del riñón muestra la relación entre estas estructuras tal como aparecen justo por dentro del hilio en un espacio denominado **seno renal** (fig. 20-1). Si bien no se muestra en la ilustración, el espacio entre estas estructuras y a su alrededor, está repleto de tejido conjuntivo laxo y tejido adiposo.

CUADRO 20–1 Consideraciones funcionales: riñón y vitamina D

A pesar de su nombre, la **vitamina D** en realidad es un precursor inactivo que sufre una serie de transformaciones para convertirse en la hormona totalmente activa que regula la concentración del calcio en el plasma. En el cuerpo humano, la vitamina D proviene de dos fuentes:

- La **piel**, en la cual la **vitamina D_3 (colecalciferol)** se produce con rapidez por la acción de la luz ultravioleta sobre el precursor 7-dehidrocolesterol. La piel es la fuente principal de vitamina D3, en especial en regiones donde los alimentos no están suplementados con vitamina D. Normalmente, de media hora a 2 h de exposición solar por día pueden proporcionar suficiente vitamina D para suplir las necesidades corporales diarias de esta vitamina.
- La **dieta**, de la cual se absorbe la vitamina D3 en el intestino delgado y se asocia con los quilomicrones.

En la sangre, la vitamina D3 se une a la **proteína fijadora de vitamina D** y se transporta hacia el hígado. La primera transformación se produce en el parénquima hepático y comprende la hidroxilación de la vitamina D3 para formar **25-OH vitamina D3**. Este compuesto se libera en el torrente sanguíneo y sufre una segunda hidroxilación en los túbulos proximales del riñón para producir la **1,25-(OH)2 vitamina D3 (calcitriol)**, altamente activa. El proceso es regulado en forma indirecta por un aumento de la concentración plasmática de Ca^{2+}, que desencadena la secreción de PTH, o en forma directa mediante la reducción de los fosfatos circulantes, lo que a su vez estimula la actividad de la 1 -hidroxilasa, responsable de la conversión de la 25-OH vitamina D3 en 1,25-(OH)2 vitamina D3 activa. La 1,25-(OH)2 vitamina D3 activa estimula la absorción intestinal de $Ca2^{+}$ y fosfato y la movilización del $Ca2^{+}$ de los huesos. Por consiguiente, esta vitamina es necesaria para el normal desarrollo y crecimiento de los huesos y los dientes. La **vitamina D2 (ergocalciferol),** un compuesto relacionado, sufre los mismos pasos de conversión que la vitamina D3 y produce los mismos efectos biológicos.

Los pacientes con **enfermedades renales (nefropatías) crónicas** en etapa terminal no pueden convertir en forma adecuada la vitamina D en los metabolitos activos, lo cual produce una insuficiencia de vitamina D3. En los adultos, la insuficiencia de vitamina D3 se manifiesta con trastornos en la mineralización y una reducción de la densidad ósea. Por lo tanto, los pacientes con nefropatías crónicas, en especial aquellos sometidos a hemodiálisis renal prolongada, con frecuencia reciben suplementos de vitamina D3 y calcio para evitar la alteración grave de la homeostasis cálcica producto del hiperparatiroidismo secundario, una complicación que prevalece en estos pacientes. La insuficiencia vitamina D3 en la niñez causa **raquitismo**, una enfermedad deformante de los huesos causada por trastornos en la osificación.

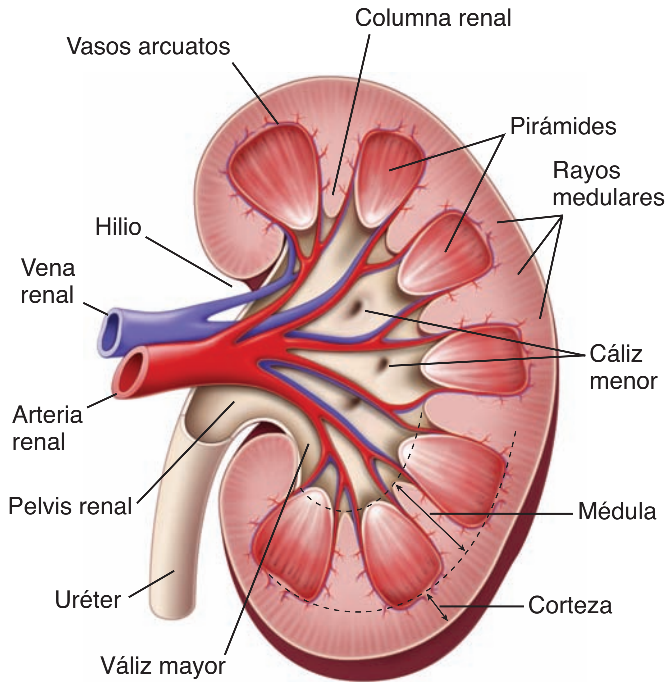


FIGURA 20-1 ▲ Diagrama de la estructura del riñón. El diagrama ilustra un riñón hemiseccionado que muestra su organización estructural.

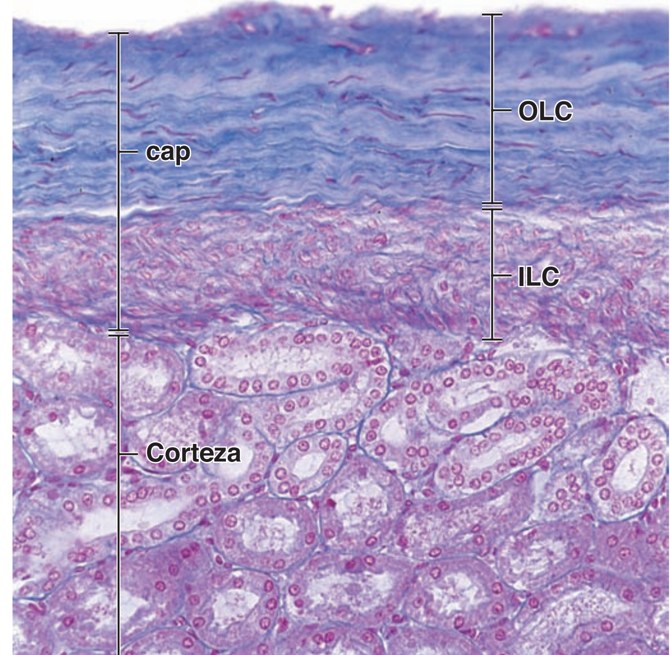


FIGURA 20-2 ▲ Fotomicrografía de la cápsula de un riñón humano. Esta fotomicrografía de un corte teñido con Mallory-Azan muestra la cápsula (*cap*) y parte de la corteza subyacente. La capa externa de la cápsula (*OLC*) está compuesta por tejido conjuntivo denso. Los fibroblastos en esta parte de la cápsula son relativamente escasos; sus núcleos aparecen como siluetas estrechas, alargadas y rojizas contra el fondo azul que corresponde a las fibras colágenas teñidas. La capa interna de la cápsula (*ILC*) está compuesta por una gran cantidad de miofibroblastos, cuyos núcleos aparecen como siluetas rojizas, redondeadas o alargadas, según su orientación dentro del corte. Se debe observar que las fibras colágenas en esta capa son bastante escasas y que los núcleos de los miofibroblastos son más abundantes que los núcleos de los fibroblastos de la capa externa de la cápsula. 180 ×.

Cápsula

La superficie del riñón está cubierta por una **cápsula** de tejido conjuntivo. La cápsula está compuesta por dos capas bien definidas: una capa externa de fibroblastos y fibras colágenas y una capa interna con un componente celular de miofibroblastos (fig. 20-2). La contractilidad de los miofibroblastos contribuiría a resistir las variaciones de volumen y presión que pueden acompañar variaciones de la función renal. Sin embargo, no se conoce su papel específico. La cápsula se introduce a la altura del hilio, donde forma el tejido conjuntivo que cubre el seno y se torna continuo con el tejido conjuntivo que forma las paredes de los cálices renales y la pelvis renal (v. fig. 20-1).

Corteza y médula

El examen a simple vista del corte de un riñón fresco hemiseccionado permite observar que su sustancia está dividida en dos regiones diferentes:

- **Corteza**, que es la parte externa pardo rojiza.
- **Médula**, que es la parte interna mucho más pálida.

El color observado en la superficie del corte del riñón no fijado es un reflejo de la distribución de la sangre dentro del órgano. Entre el 90 % y el 95 %, aproximadamente, de la sangre que pasa a través del riñón está en la corteza y sólo entre el 5 % y el 10 % está en la médula.

La corteza se caracteriza por la presencia de corpúsculos renales y sus túbulos asociados.

La **corteza** está compuesta por corpúsculos renales junto con los **túbulos contorneados** y los **túbulos rectos** de la **nefrona**, los **túbulos conectores**, los **conductos colectores** y una red vascular extensa. La **nefrona** es la unidad funcional básica del riñón que se describe más adelante. Los corpúsculos renales son estructuras esféricas apenas visibles a simple vista. Constituyen el segmento inicial de la nefrona y contienen una red capilar singular denominada **glomérulo**.

El examen de un corte a través de la corteza en un ángulo perpendicular a la superficie del riñón, permite observar una serie de estriaciones verticales que parecen emanar desde la médula (v. fig. 20-1). Estas estriaciones son los **radios** o **rayos medulares** (de Ferrein). Su nombre alude a su aspecto, ya que las estriaciones parecen emanar desde la médula. Desde la médula hacia la corteza se proyectan unos 400 a 500 rayos medulares.

Cada rayo medular es una aglomeración de túbulos rectos y conductos colectores.

Cada rayo medular contiene **túbulos rectos** de las nefronas y **conductos colectores**. Las regiones que hay entre los rayos medulares contienen los corpúsculos renales, los túbulos contorneados de las nefronas y los túbulos colectores. Estas regiones se denominan **laberintos corticales**. Cada nefrona y su **túbulo conector** (que se comunica con un conducto colector en el rayo medular) forman el **túbulo urinífero.**

La médula se caracteriza por túbulos rectos, conductos colectores y una red capilar especial, los vasos rectos.

Los **túbulos rectos** de las nefronas y los **conductos colectores** continúan desde la corteza hacia la médula. Están acompañados por una red capilar, los **vasos rectos**, que

transcurren en disposición paralela a los diferentes túbulos. Estos vasos conforman la parte vascular del **sistema intercambiador de contracorriente** que regula la concentración de la orina.

Los **túbulos de la médula**, debido a su distribución y sus diferentes longitudes, en conjunto forman una gran cantidad de estructuras cónicas denominadas **pirámides** (fig. 20-3). A menudo el riñón humano presenta entre 8 y 12

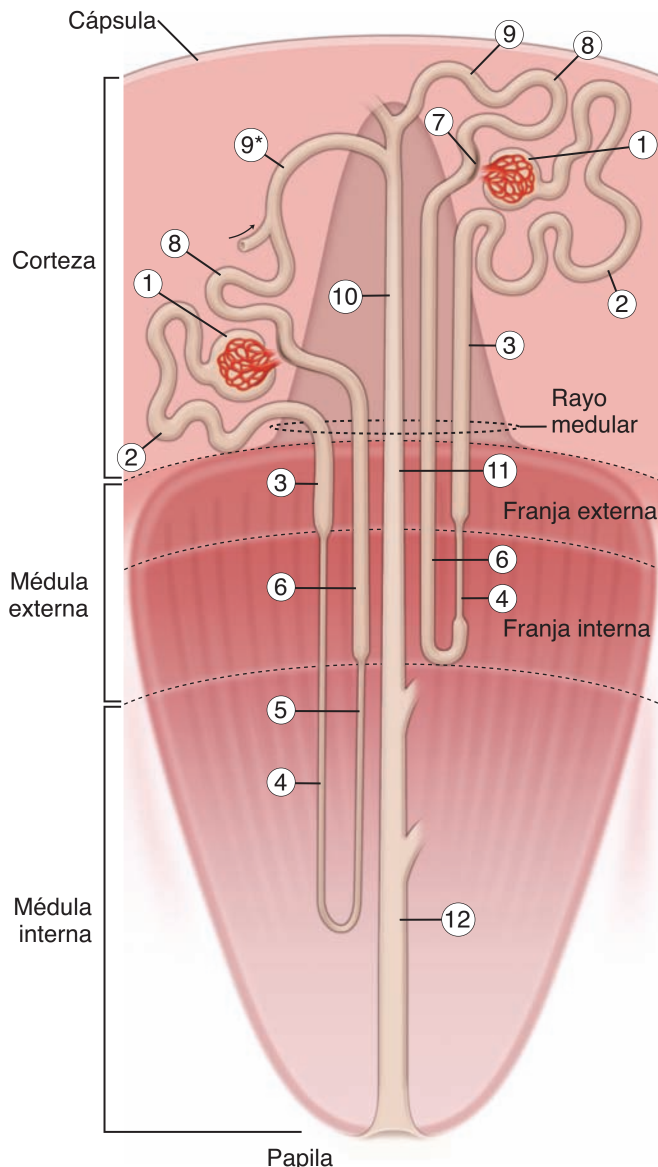


FIGURA 20-3 ▲ Diagrama que muestra la nomenclatura estándar para las estructuras del riñón. Los dos tipos de nefronas en el riñón se muestran con sus sistemas de conductos asociados. Una nefrona de asa larga se muestra a la *izquierda*, y una nefrona de asa corta, a la *derecha*. Se indican las posiciones relativas de la corteza, la médula, la papila y la cápsula (no están ilustradas en escala). La región en la corteza con forma de cono invertido es un rayo medular. Las partes de la nefrona se indican con números: *1*, corpúsculo renal, incluso el glomérulo y la cápsula de Bowman; *2*, túbulo contorneado proximal; *3*, túbulo recto proximal; *4*, rama delgada descendente; *5*, rama delgada ascendente; *6*, rama gruesa ascendente (túbulo recto distal); *7*, mácula densa localizada en la porción final de la rama gruesa ascendente; *8*, túbulo contorneado distal; *9*, túbulo conector; *9**, túbulo de conexión de la nefrona yuxtamedular que forma un arco (túbulo conector arqueado); *10*, conducto colector cortical; *11*, conducto colector medular externo y *12*, conducto colector medular interno (Modificado de Kriz W, Bankir L. *A standard nomenclature for structures of the kidney.* The Renal Commission of the International Union of Physiological Sciences (IUPS). Kidney Int 1988;33:1–7.)

pirámides, pero su número puede alcanzar hasta 18. Las bases de las pirámides están enfrentadas a la corteza, y sus vértices apuntan al seno renal. El vértice de cada pirámide, conocido como **papila**, se proyecta hacia un cáliz menor, una estructura con forma de copa que corresponde a una extensión de la pelvis renal. El extremo de la papila, también conocido como **área cribosa**, está perforado por los orificios de desembocadura de los conductos colectores (v. fig. 20-4). Los cálices menores son ramificaciones de dos o tres **cálices mayores** que a su vez son las divisiones principales de la pelvis renal (v. fig. 20-1).

Cada pirámide está dividida en una **médula externa** (contigua a la corteza) y una **médula interna**. La médula externa se subdivide a su vez en una **franja interna** y una **franja externa**. Estas zonas y franjas se reconocen con facilidad en los cortes sagitales de las pirámides de especímenes frescos. Son un reflejo de la ubicación de diferentes partes de la nefrona en diferentes alturas específicas dentro de las pirámides renales (v. fig. 20-3).

Las columnas renales corresponden a tejido cortical ubicado dentro de la médula.

Los casquetes de tejido cortical que se ubican sobre las pirámides tienen la extensión suficiente para rodear periféricamente las caras laterales de la pirámide y así formar las **columnas renales** (de Bertin). Si bien las columnas renales contienen los mismos componentes que el resto del tejido cortical, se consideran una parte de la médula. En efecto, la cantidad de tejido cortical es tan extensa que "se derrama" por los lados de la pirámide, como si fuera una gran bocha de helado sobre un cucurucho o barquillo cónico que sobresale y cubre parte de la superficie lateral.

Lóbulos y lobulillos renales

La cantidad de lóbulos en el riñón es igual a la cantidad de pirámides medulares.

Cada **pirámide medular** y el tejido cortical asociado con su base y sus lados (la mitad de cada columna renal contigua) constituyen un **lóbulo** del riñón. La organización lobular del riñón es conspicua en el feto en desarrollo (fig. 20-5). Cada lóbulo se ve como una convexidad en la superficie externa del órgano que suele desaparecer después del nacimiento. Sin embargo, las convexidades superficiales típicas del riñón fetal pueden persistir hasta la adolescencia y, en algunos casos, hasta la madurez. Cada riñón humano contiene de 8 a 18 lóbulos. Los riñones de algunos animales poseen una sola pirámide. Estos riñones se clasifican como unilobulares, a diferencia del riñón multilobular de los seres humanos.

Un lóbulo está compuesto por un conducto colector y todas las nefronas que drena.

Los **lóbulos del riñón** se subdividen adicionalmente en **lobulillos** compuestos por un rayo medular central y el tejido cortical circundante (fig. 20-6 y lámina 75, pág. 788). Si bien el centro o eje del lobulillo se identifica con facilidad, los límites entre los lóbulos contiguos no están claramente delineados por tabiques de tejido conjuntivo. El concepto del lobulillo tiene un fundamento fisiológico importante; el rayo medular que contiene el conducto colector de un grupo de nefronas que drenan en él, constituye la unidad secretora renal. Es el equivalente de un lobulillo o unidad de secretora glandular.

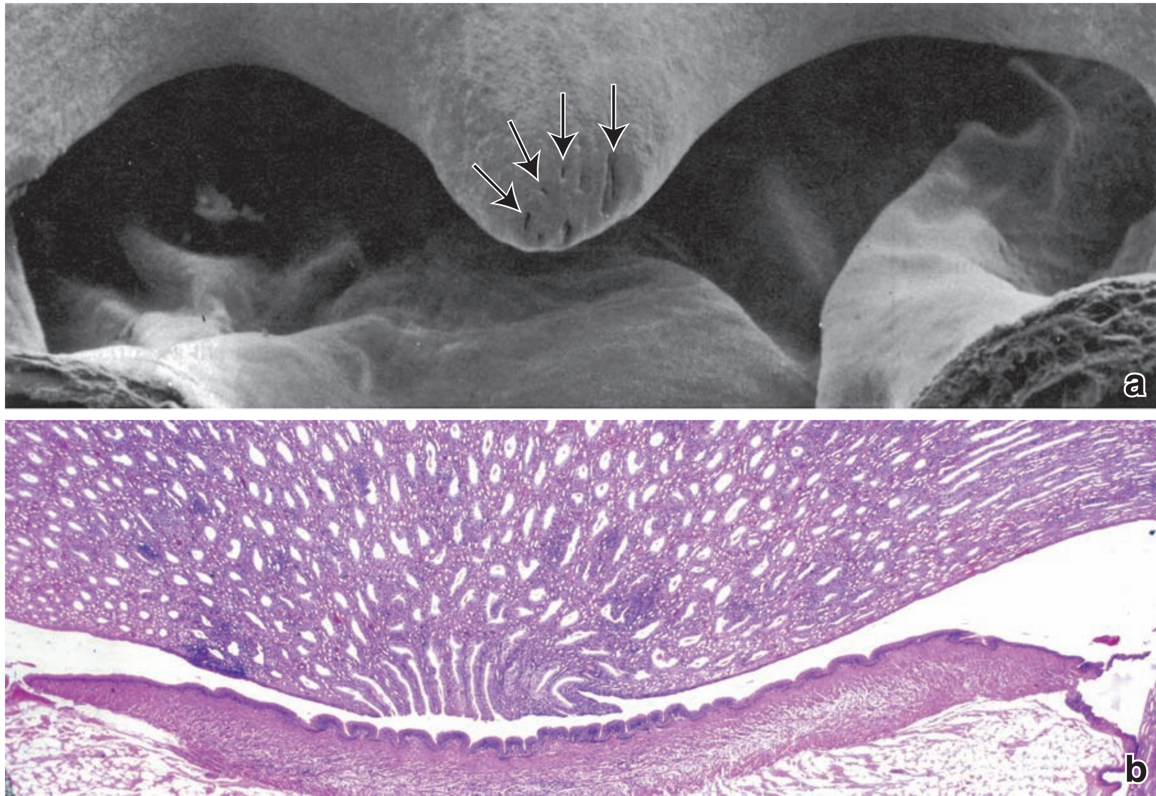


FIGURA 20-4 ▲ Papila y cáliz renales. a. Esta fotomicrografía electrónica de barrido muestra la estructura cónica que corresponde a la papila renal, que se proyecta dentro del cáliz renal. El vértice de la papila contiene orificios (*flechas*) de desembocadura de los conductos colectores (de Bellini). Estos conductos llevan la orina desde las pirámides hacia los cálices menores. La superficie de la papila que contiene los orificios se denomina área cribosa. 24 × (gentileza del Dr. C. Craig Tisher). **b.** Fotomicrografía de un corte de la papila teñido con H&E, que muestra la porción distal de los conductos colectores que se abren en el cáliz menor. 120 ×.

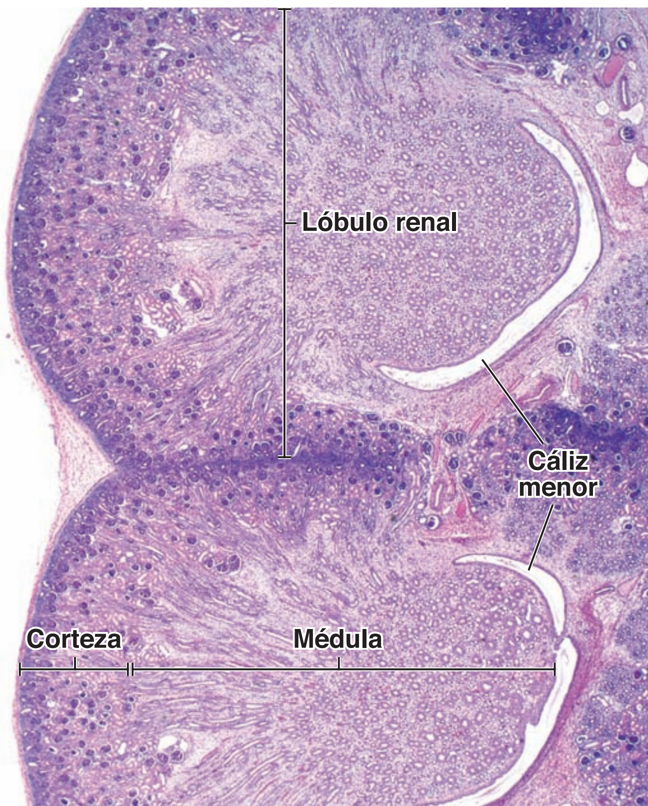


FIGURA 20-5 ▲ Fotomicrografía de un riñón fetal. Esta fotomicrografía de un corte de riñón fetal humano teñido con H&E muestra la corteza, la médula y dos pirámides asociadas. Cabe notar que cada convexidad de la superficie corresponde a un lóbulo renal. Después del nacimiento, las convexidades lobulares desaparecen y el riñón entonces adquiere una superficie lisa. 30 ×.

La nefrona

La nefrona es la unidad estructural y funcional del riñón.

La **nefrona** es la unidad estructural y funcional fundamental del riñón (v. fig. 20-3). Ambos riñones humanos contienen alrededor de 2 millones de nefronas. Las nefronas son responsables de la producción de orina y son el equivalente de la porción secretora de otras glándulas. Los conductos colectores tienen a su cargo la concentración definitiva de la orina y son análogos de los conductos de las glándulas exocrinas que modifican la concentración del producto de secreción. A diferencia de lo que ocurre con la glándula exocrina típica, en la cual las porciones secretora y excretora se originan a partir de un solo brote epitelial, las nefronas y sus conductos colectores se originan a partir de primordios diferentes y recién después se conectan.

Organización general de la nefrona

La nefrona está compuesta por el corpúsculo renal y un sistema de túbulos.

Como ya se mencionó, el **corpúsculo renal** constituye el inicio de la nefrona. Está formado por el **glomérulo**, que es un ovillo de capilares compuesto por 10 a 20 asas capilares, rodeado por una estructura epitelial bilaminar, la cápsula renal o **cápsula de Bowman**. La cápsula de Bowman es la porción inicial de la nefrona, donde la sangre que fluye a través de los capilares glomerulares se filtra para producir el **ultrafiltrado glomerular**. Los capilares glomerulares son irrigados por una **arteriola aferente** y son drenados por una **arteriola eferente** que después se ramifica para formar una nueva red de capilares que irriga los túbulos renales. El

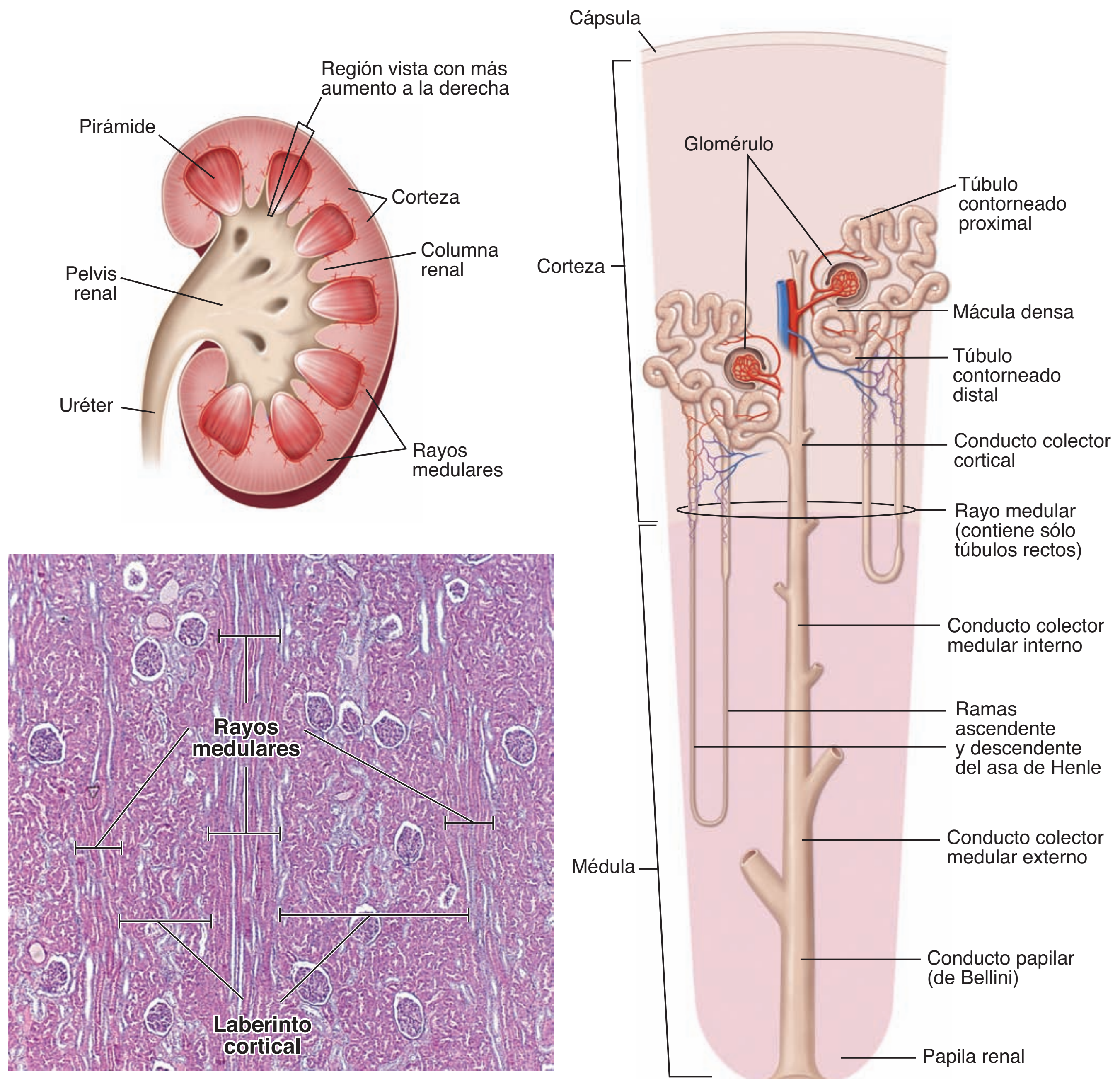


FIGURA 20-6 ▲ Diagramas y fotomicrografía de un riñón humano adulto. El *diagrama arriba a la izquierda* corresponde a un riñón humano adulto hemiseccionado, incluido con fines de orientación. El *diagrama* a la *derecha* representa una porción aumentada que muestra la relación de dos nefronas y sus túbulos y conductos con la corteza y la médula. La nefrona superior, una nefrona mediocortical, se extiende sólo por una corta distancia dentro de la médula y posee un segmento corto y delgado en el asa de Henle. La nefrona inferior, una nefrona yuxtamedular, posee un asa de Henle larga que se extiende con profundidad dentro de la médula. Ambas nefronas desembocan en los conductos colectores corticales del rayo medular. La fotomicrografía muestra un corte de la corteza. Está organizada en una serie de rayos medulares que contienen túbulos rectos y conductos colectores corticales, y entre ellos, los laberintos corticales que contienen los corpúsculos renales y sus túbulos contorneados distales y proximales asociados. Un lóbulo renal está compuesto por un rayo medular en su centro y la mitad del laberinto cortical contiguo de cada lado. 60 ×.

sitio donde la arteriola aferente entra y la arteriola eferente sale a través de la capa parietal de la cápsula de Bowman, se denomina **polo vascular**. En el lado opuesto a este sitio se encuentra el **polo urinario** del corpúsculo renal, donde se inicia el túbulo contorneado proximal (fig. 20-7).

A continuación de la cápsula de Bowman, las partes restantes de la nefrona (partes tubulares) son las siguientes:

- **Segmento grueso proximal**, compuesto por el túbulo contorneado proximal (*pars convoluta*) y el túbulo recto proximal (*pars recta*)
- **Segmento delgado**, que constituye la parte delgada del asa de Henle
- **Segmento grueso distal**, compuesto por el túbulo recto distal (*pars recta*) y el túbulo contorneado distal (*pars convoluta*)

El **túbulo contorneado distal** se comunica con el **conducto colector cortical**, con frecuencia a través de un túbulo conector, para formar así el túbulo urinífero (es decir, la nefrona más el conducto colector; v. fig. 20-3). El conducto colector cortical continúa en la médula como el **conducto**

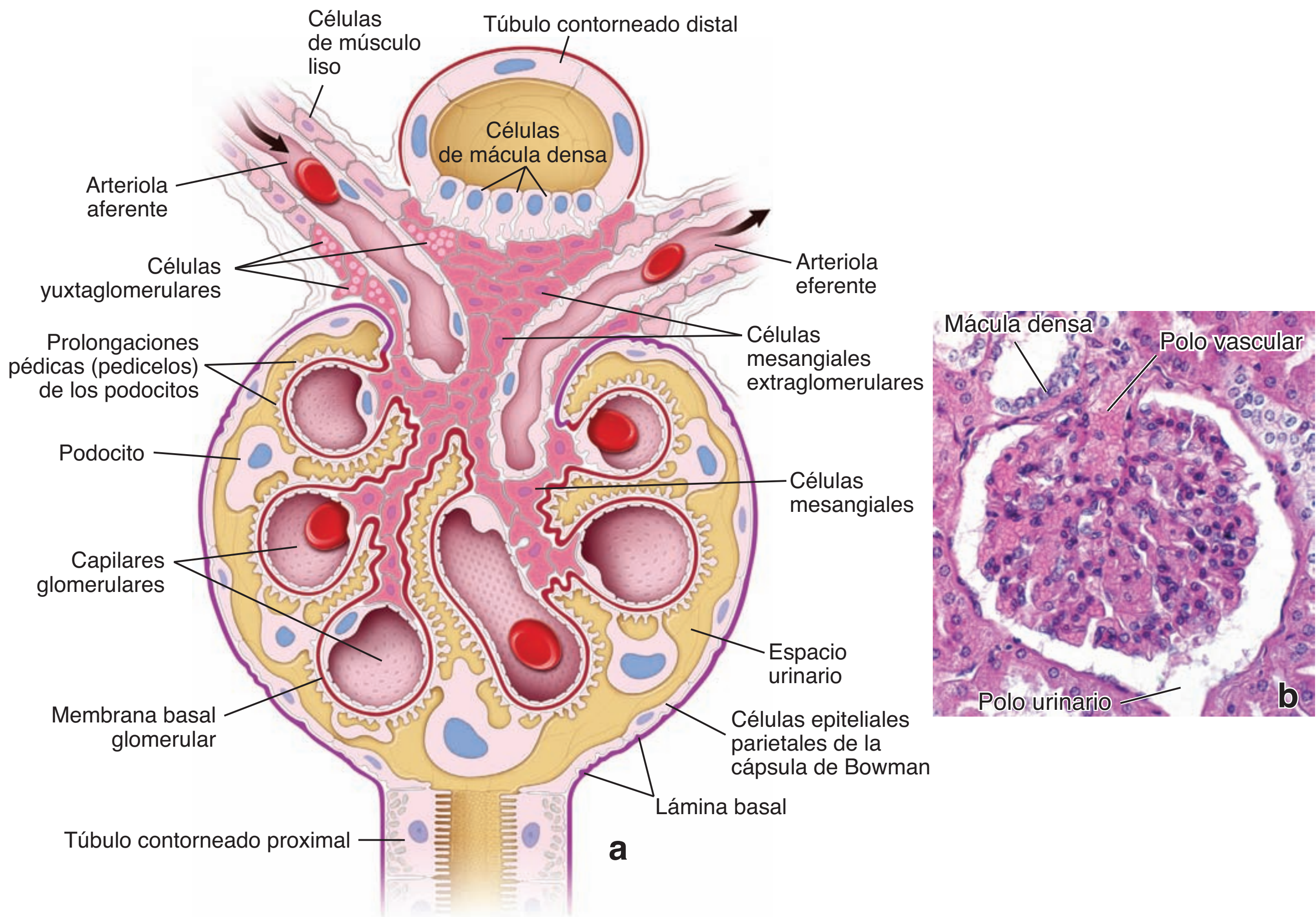


FIGURA 20-7 ▲ Estructura del corpúsculo renal. a. Representación esquemática de la organización del corpúsculo renal y las estructuras asociadas en los polos urinario y vascular. Las células mesangiales están asociadas con el endotelio capilar del glomérulo y la membrana basal glomerular. Las células de la mácula densa del túbulo distal se muestran estrechamente asociadas con las células yuxtaglomerulares de la arteriola aferente y las células mesangiales extraglomerulares. (Modificado de Kriz W, Sakai T. *Morphological aspects of glomerular function*. En: Nephpapelogy: Proceedings of the Tenth International Congress of Nephpapelogy. London: Bailliere-Tindall, 1987.) **b.** Fotomicrografía de un corte teñido con H&E que muestra un corpúsculo renal. La mácula densa se ve en estrecha proximidad al polo vascular. 160 ×.

colector medular y drena en la papila de la pirámide renal. En la nomenclatura clínica, el conducto colector cortical, el conducto colector medular y, a veces, el túbulo conector, en conjunto se denominan **túbulo colector**, que pone de relieve el hecho de que este segmento emerge de la confluencia de muchas nefronas. Para mayor claridad, el término "túbulo colector" no se utilizará en este capítulo puesto que se puede confundir con facilidad con "túbulo conector" y no define con precisión la ubicación cortical frente a la ubicación medular del segmento descrito.

Túbulos de la nefrona

Los segmentos tubulares de la nefrona se designan según el trayecto que adoptan (contorneado o recto), según su ubicación (proximal o distal) y según el espesor de su pared (grueso o delgado).

A partir de la cápsula de Bowman, los segmentos secuenciales de la **nefrona** consisten en los siguientes túbulos:

- **Túbulo contorneado proximal**, se origina en el polo urinario de la cápsula de Bowman. Sigue un curso muy tortuoso o contorneado y después ingresa en el rayo medular para continuar como túbulo recto proximal.
- **Túbulo recto proximal**, comúnmente denominado *rama descendente gruesa del asa de Henle*, que desciende hacia la médula.
- **Rama descendente delgada**, es la continuación del túbulo recto proximal dentro de la médula. Describe una curva en U o asa y regresa hacia la corteza.
- **Rama ascendente delgada** es la continuación de la rama descendente delgada después de describir su asa.
- **Túbulo recto distal**, también denominado *rama ascendente gruesa del asa de Henle*, que es la continuación de la rama ascendente delgada. El túbulo recto distal asciende a través de la médula e ingresa a la corteza en el rayo medular para alcanzar la proximidad del corpúsculo renal de origen. El túbulo recto distal abandona entonces el rayo medular y entra en contacto con el polo vascular de su corpúsculo renal de origen. En este sitio, las células epiteliales del túbulo contiguo a la arteriola aferente del glomérulo se modifican para formar la **mácula densa**. Después el túbulo distal abandona la región del corpúsculo y se convierte en el túbulo contorneado distal.
- **Túbulo contorneado distal**, que es menos tortuoso que el túbulo contorneado proximal; por consiguiente, en un corte del laberinto cortical, hay menos siluetas de

túbulos distales que siluetas de túbulos proximales. En su parte final, el túbulo contorneado distal desemboca en un conducto colector cortical de un rayo medular a través del **túbulo conector arqueado** o de un túbulo más corto, simplemente llamado **túbulo conector**.

El asa de Henle forma la totalidad de la porción en forma de U de la nefrona.

El túbulo recto proximal, la rama descendente delgada con su asa, la rama ascendente delgada y el túbulo recto distal en conjunto se denominan **asa de Henle**. En algunas nefronas, los segmentos delgados ascendente y descendente son extremadamente cortos; por consiguiente, el asa puede estar formada por el túbulo recto distal.

Tipos de nefronas

Según la localización de los corpúsculos renales en la corteza, se identifican varios tipos de nefronas (v. fig. 20-3):

- **Nefronas subcapsulares** o **nefronas corticales**, que presentan sus corpúsculos en la parte externa de la corteza. Éstas tienen asas de Henle cortas, que se extienden sólo hasta la médula externa. Son las nefronas típicas ya comentadas en las que el asa ocurre a la altura del túbulo recto distal.
- **Nefronas yuxtamedulares** que representan más o menos un octavo de la cantidad total de nefronas. Sus corpúsculos renales se encuentran cercanos a la base de una pirámide medular. Presentan asas de Henle largas y segmentos delgados ascendentes largos que se extienden profundamente en la región interna de la pirámide. Estas características estructurales son esenciales para el mecanismo de concentración de la orina, que se describe más adelante.
- **Nefronas intermedias** o **nefronas mediocorticales** presentan sus corpúsculos renales en la región media de la corteza. Sus asas de Henle son de una longitud intermedia.

Conductos colectores

Los **conductos colectores corticales** comienzan en la corteza a partir de la confluencia de **túbulos conectores** o **túbulos conectores arqueados** de muchas nefronas y siguen dentro de los rayos medulares hacia la médula. Cuando los conductos colectores corticales alcanzan la médula, se conocen como **conductos colectores medulares** internos o externos. Estos conductos continúan su trayecto hacia el vértice de la pirámide, donde confluyen en conductos colectores más grandes (hasta 200 μm) denominados **conductos papilares (conductos de Bellini)** que desembocan en un cáliz menor (v. fig. 20-4). La región de la papila que contiene llos orificios de desembocadura de estos conductos colectores se denomina **área cribosa**.

En resumen, el aspecto macroscópico del parénquima renal es el reflejo de la estructura de la nefrona. El corpúsculo renal y los túbulos contorneados proximal y distal se ubican en los laberintos corticales y conforman su sustancia. Las porciones de los túbulos recto proximal y distal y las ramas delgadas ascendente y descendente del asa de Henle en la corteza, se ubican en los rayos medulares y forman su mayor parte. Las ramas delgadas ascendente y descendente del asa de Henle siempre están ubicadas en la médula. Por consiguiente, la distribución de las nefronas (y los conductos colectores corticales) es la razón del aspecto característico de la superficie de corte del riñón, como puede verse en la figura 20-6.

Aparato de filtración del riñón

El corpúsculo renal contiene el aparato de filtración del riñón, que está compuesto por el endotelio glomerular, la membrana basal glomerular subyacente y la capa visceral de la cápsula de Bowman.

El **corpúsculo renal** es esferoidal y tiene un diámetro de 200 μm en promedio. Está compuesto por un ovillo capilar glomerular y las hojas epiteliales visceral y parietal de la cápsula de Bowman circundante (fig. 20-8). El aparato de filtración, también llamado **barrera de filtración glomerular**, está encerrado por la hoja parietal de la cápsula de Bowman y tiene tres componentes diferentes:

- **Endotelio de los capilares glomerulares**, que posee numerosas fenestraciones (fig. 20-9). Estas fenestraciones son más grandes (de 70 nm a 90 nm de diámetro), más numerosas y más irregulares que las fenestraciones de otros capilares. Además, el diafragma que abarca las fenestraciones en otros capilares falta en los capilares glomerulares. Las células endoteliales de los capilares glomerulares poseen una gran cantidad de conductos acuosos de acuaporina 1(AQP-1) que permiten el desplazamiento rápido del agua a través del epitelio. Los productos de secreción de las células endoteliales, como el **óxido nítrico (NO)** o las **prostaglandinas (PGE2)**, desempeñan un papel importante en la patogénesis de varias **glomerulopatías trombóticas**.
- **Membrana basal glomerular (MBG)**, una lámina basal gruesa (de 300 nm a 370 nm) que es el producto conjunto del endotelio y los podocitos, que son las células de la hoja visceral de la cápsula de Bowman. Debido a su espesor, es prominente en los cortes histológicos teñidos con la técnica de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) (v. fig. 1-2, pág. 6). La MBG está compuesta por una red de **colágeno tipo IV** (sobre todo cadenas α3, α4 y α5), **laminina**, **nidógeno** y **entactina**, junto con **proteoglucanos heparina sulfato**, como la agrina y el perlecano, así como también **glucoproteínas multiadhesivas** (v. pág. 203). La MBG puede también verse mediante la aplicación técnicas de inmunofluorescencia, que utilizan anticuerpos contra una cadena α específica del colágeno tipo IV (fig. 20-10). La mutación del gen que codifica la cadena **α5 del colágeno tipo IV** da origen al **síndrome de Alport (glomerulonefritis hereditaria)**, que se manifiesta con hematuria (presencia de eritrocitos en la orina); proteinuria (presencia de una cantidad importante de proteína en la orina); e insuficiencia renal progresiva. En el síndrome de Alport, la MBG sufre un engrosamiento irregular con laminación de la lámina densa y no puede actuar como barrera de filtración eficaz. El colágeno tipo IV también es el blanco de las enfermedades autoinmunitarias como el **síndrome de Goodpasture** y la **enfermedad postrasplante de Alport**. Ambas enfermedades se caracterizan por autoan-

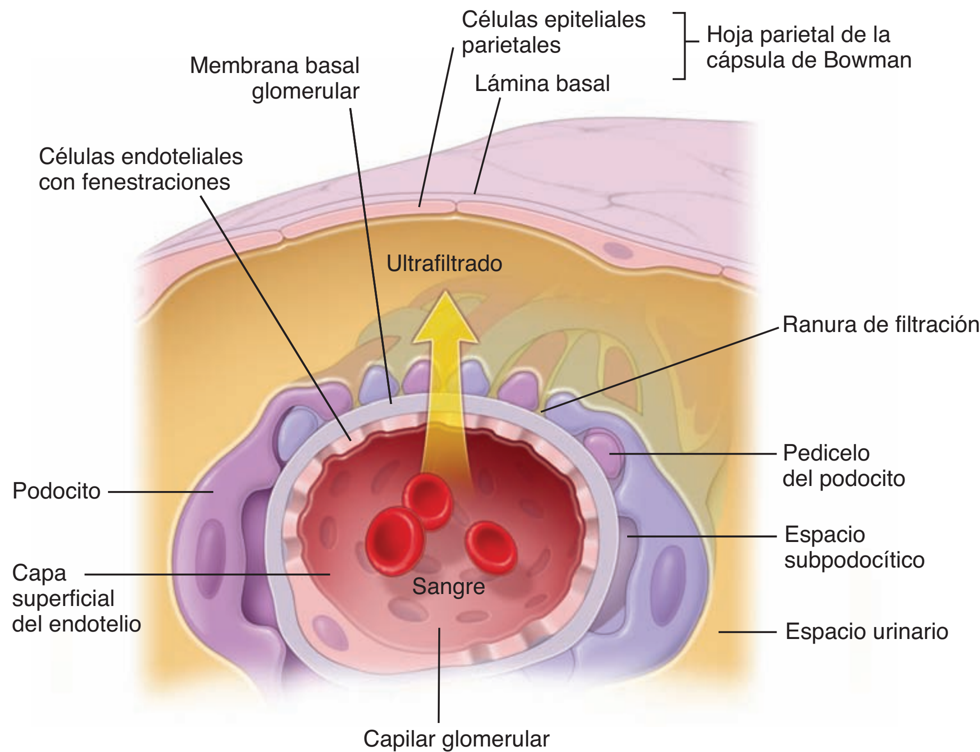


FIGURA 20-8 ▲ Representación esquemática de la barrera de filtración. La *flecha* indica el movimiento del líquido plasmático a través de la barrera de filtración glomerular, que forma el ultrafiltrado glomerular (orina primaria) que se acumula en el espacio urinario de la cápsula de Bowman. Se deben observar las capas de la barrera de filtración que incluyen las células endoteliales glomerulares fenestradas, la membrana basal glomerular y los podocitos con diafragmas de ranuras de filtración que se encuentran entre los pedicelos de los podocitos. Además, en este diagrama se muestran la capa superficial glucoproteica del endotelio y el espacio subpodocítico.

ticuerpos que atacan la MBG y causan una **glomerulonefritis de progresión rápida** (v. cuadro 20-2).

- **Hoja visceral de la cápsula de Bowman**, que contiene células especializadas denominadas **podocitos** o **células epiteliales viscerales**. Estas células emiten sus evaginaciones alrededor de los capilares glomerulares (fig. 20-11 y lámina 76, pág. 790). Los podocitos surgen durante la embriogénesis de uno de los extremos ciegos de la nefrona en desarrollo mediante la invaginación del extremo del túbulo para formar un cáliz epitelial bilaminar. La capa celular interna (es decir, la capa celular vis-

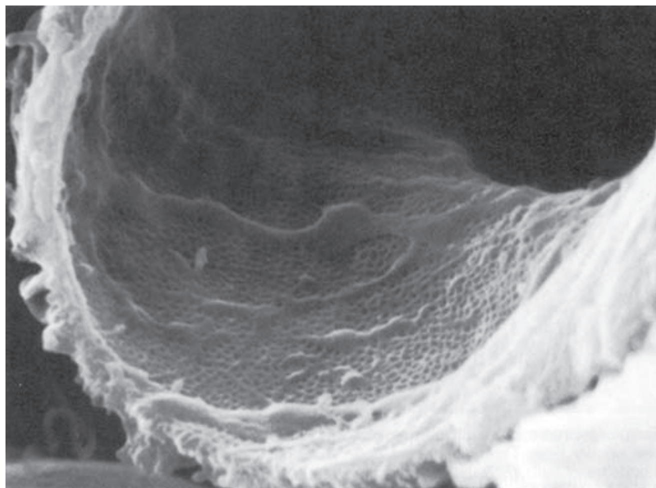


FIGURA 20-9 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de la superficie interna de un capilar glomerular. La pared del capilar muestra crestas horizontales formadas por el citoplasma de la célula endotelial. En el resto de la superficie, se observan fenestraciones abundantes que se ven como siluetas redondeadas y ovales oscuras. 5 600 ×.(gentileza del Dr. C. Craig Tisher).

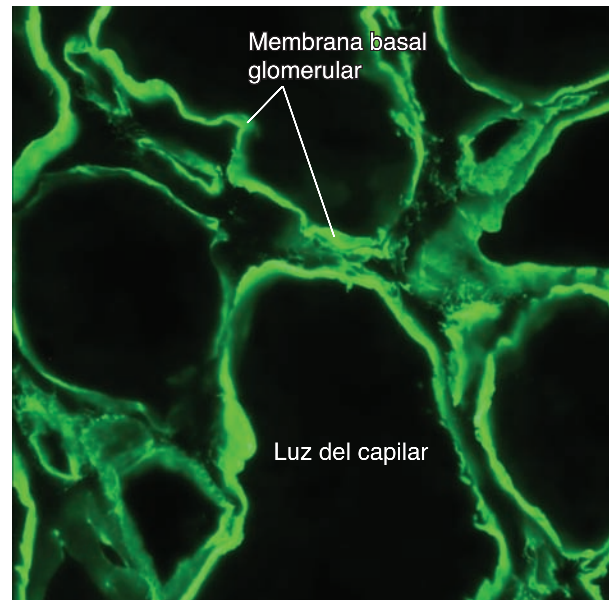


FIGURA 20-10 ▲ Membrana basal glomerular de un riñón humano teñida con inmunofluorescencia. La membrana basal glomerular (MBG) está compuesta por cinco (α1 a α5) de las seis cadenas de colágeno tipo IV. Esta fotomicrografía con gran aumento de la MBG dentro del glomérulo del riñón se obtuvo mediante el uso de anticuerpos monoclonales primarios contra la cadena α1 de moléculas de colágeno tipo IV,que se tornaron visibles mediante un anticuerpo secundario conjugado con fluoresceína, un colorante fluorescente. 1 200 × (gentileza del Dr. L. Barisoni).

CUADRO 20–2 Correlación clínica: glomerulonefritis inducida por anticuerpos antimembrana basal glomerular; síndrome de Goodpasture

Como ya se comentó en la sección sobre el armado de la lámina basal (v. cap. 5), el principal componente estructural de cualquier membrana basal, incluida la **membrana basal glomerular (MBG)**, es la molécula de **colágeno tipo IV**. Su estructura central está compuesta por tres monómeros de cadena α, cada uno correspondiente a uno o más de los seis tipos de cadenas α conocidos para el colágeno tipo IV (v. tabla 6-2, pág. 175). Cada molécula posee tres dominios: un dominio 7S aminoterminal, un dominio helicoidal colágeno intermedio y un dominio NC1 no colágeno carboxiloterminal. El conocimiento de la estructura molecular del colágeno tipo IV es fundamental para entender la fisiopatología de las nefropatías glomerulares. Por ejemplo, una respuesta autoinmunitaria frente al dominio NC1 no colágeno de la cadena α3 del colágeno tipo IV (α3[IV]) en la MBG, es la causa del desarrollo de la **glomerulonefritis inducida por anticuerpo anti-MBG**. Este trastorno se caracteriza por el depósito lineal de anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) en la MBG. En algunas personas los anticuerpos anti-MBG pueden establecer una reacción cruzada con la membrana basal alveolar de los pulmones y producir el **síndrome de Goodpasture**.

El rasgo clínico de este síndrome es una glomerulonefritis (inflamación de los glomérulos) rápidamente progresiva y una hemorragia pulmonar debida a la destrucción de la barrera hematogaseosa. En respuesta al depósito de IgG en el glomérulo, se activa el sistema del complemento y los leucocitos circulantes elaboran una gran variedad de proteasas que conducen a la destrucción de la MBG y el depósito de fibrina. La fibrina, a su vez, estimula la proliferación de las células parietales que revisten la cápsula de Bowman y atraen monocitos desde la circulación. El producto de estas reacciones con frecuencia se observa dentro del glomérulo como una **semiluna**, una característica microscópica distintiva de la glomerulonefritis (fig. C20-2-1). La mayoría de los pacientes afectados por el síndrome de Goodpasture presentan una glomerulonefritis con semilunas grave con concentraciones elevadas temporales de anticuerpos anti-MBG circulantes. Es muy probable que la formación de anticuerpos anti-MBG sea desencadenada por virus, cánceres, agentes farmacológicos y compuestos químicos encontrados en pinturas, solventes y colorantes diversos.

Las personas con síndrome de Goodpasture se presentan con signos y síntomas tanto respiratorios como urinarios. Las manifestaciones clínicas comprenden disnea (sensación de falta de aire), tos y expectoración sanguinolenta, así como hematuria (sangre en la orina), proteinuria (proteínas en la orina) y otros signos y síntomas de la insuficiencia renal progresiva.

El objetivo terapéutico principal en el tratamiento del síndrome de Goodpasture es eliminar los anticuerpos patógenos circulantes de la sangre. Esto se logra mediante la plasmaféresis, en la cual se extrae el plasma sanguíneo de la circulación y se reemplaza con líquido, proteínas o plasma de donante. Además, el tratamiento con fármacos inmunosupresivos y corticoesteroides es beneficioso para impedir que el sistema inmunitario produzca los autoanticuerpos patógenos.

FIGURA C20-2.1 ▲ Microfotografía de un glomérulo en el síndrome de Goodpasture. a. En esta muestra de biopsia renal teñida con la técnica tricrómica de Mallory, las moléculas de colágeno en la matriz mesangial y en los capilares glomerulares se tiñen de *azul intenso*. La tinción de color *rojo brillante* dentro del corpúsculo renal corresponde a la fibrina, que se filtró desde las asas capilares glomerulares hacia del espacio urinario. Se ha formado una semiluna celular (delimitada por la *línea de puntos*) por depósitos de fibrina infiltrada de macrófagos y células parietales de la cápsula de Bowman que han proliferado. El color *azul claro* que rodea al glomérulo es el reflejo de una reacción edematosa que contiene células mediadoras de reacciones inflamatorias. Cabe destacar la lámina basal de la hoja parietal de la cápsula de Bowman. 320×. **b.** Esta imagen inmunofluorescente del corpúsculo renal muestra la membrana basal glomerular marcada con anticuerpos dirigidos contra la IgG humana y visualizada mediante el uso de anticuerpos secundarios conjugados con un colorante fluorescente. En el síndrome de Goodpasture, las IgG se unen al dominio NC1 del colágeno tipo IV (cadena α3) que se encuentra en la MBG. Se debe observar el espesor irregular de la MBG que rodea las asas capilares. El espacio restante está ocupado por la semiluna celular. 360× (gentileza del Dr. Joseph P. Grande.)

ceral) está yuxtapuesta a la red capilar, el glomérulo, que se forma en este sitio. La capa externa de estas células, la capa parietal, forma las células planas de la cápsula de Bowman. El cáliz finalmente se cierra para formar la estructura esferoidal que contiene el glomérulo. A medida que se diferencian, los podocitos extienden evaginaciones alrededor de los capilares y desarrollan numerosas evaginaciones secundarias denominadas **pedicelos** o **evaginaciones pédicas**. Los pedicelos se interdigitan con los pedicelos de los podocitos vecinos, un fenómeno que

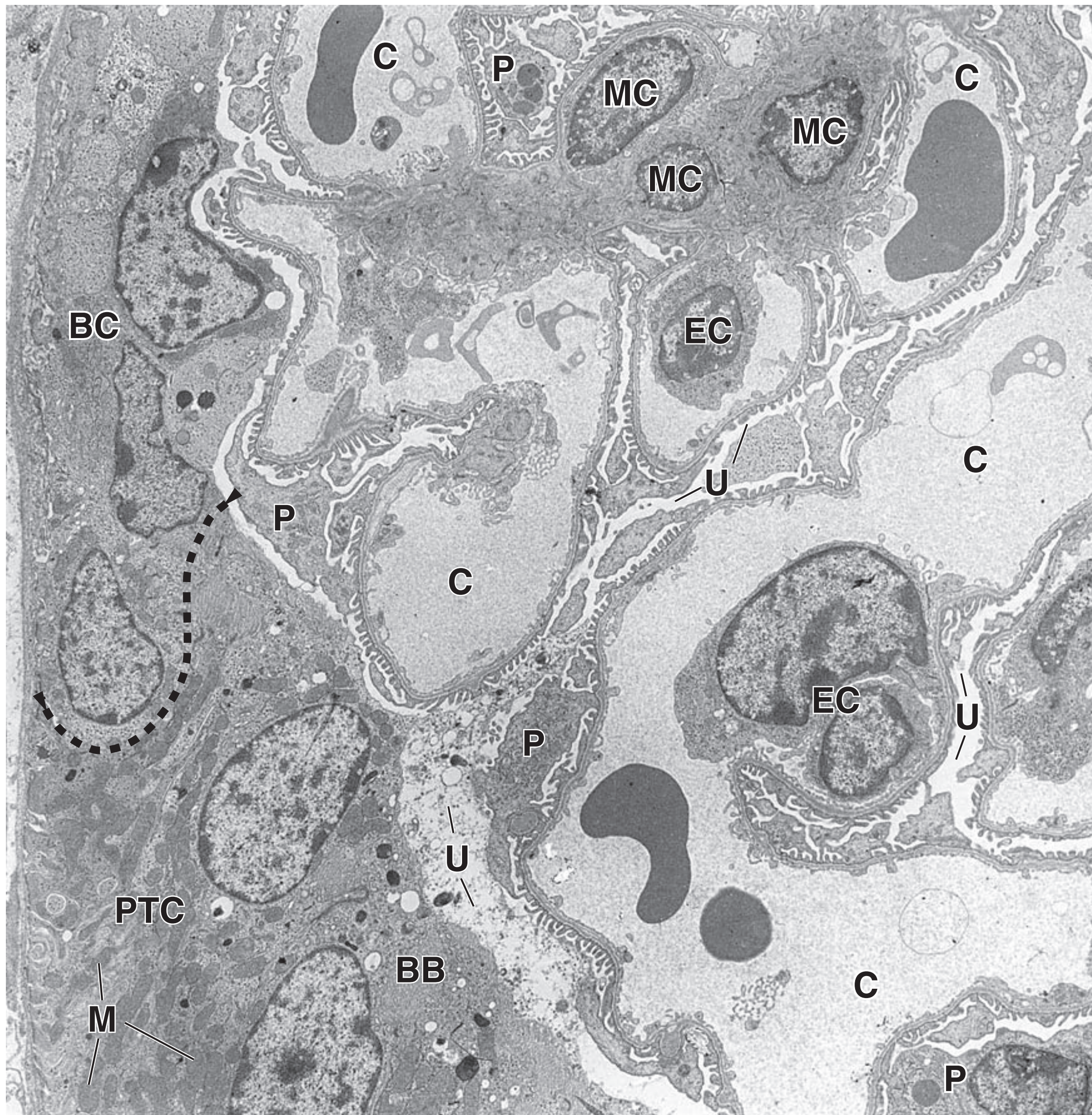


FIGURA 20-11 ▲ **Fotomicrografía electrónica de transmisión de un glomérulo en la región del polo urinario.** Las regiones nuclear y perinuclear de las células endoteliales (*EC*) que revisten los capilares glomerulares (*C*) sobresalen dentro de la luz vascular. En la capa externa de los capilares se encuentran las evaginaciones de los podocitos (*P*). Por fuera de los podocitos se encuentra el espacio urinario (*U*). La cápsula de Bowman (*BC*) aparece a la *izquierda*; a la altura de la *línea de puntos* se continúa (marcada por las *puntas de flecha*) con las células tubulares del túbulo contorneado proximal (*PTC*). Cabe notar la gran cantidad de mitocondrias (*M*) en la base de estas células y el borde en cepillo (*BB*) en el vértice que se proyecta hacia el espacio urinario. Se puede observar *arriba a la derecha* de la fotomicrografía los núcleos de tres células mesangiales contiguas (*MC*). 4 700 ×.

puede observarse con claridad con el microscopio electrónico de barrido (MEB; fig. 20-12). Los espacios alargados entre los pedicelos interdigitados, denominados **ranuras de filtración**, miden cerca de 40 nm de ancho y están cubiertos por el **diafragma de la ranura de filtración** ultradelgado que cierra la ranura de filtración un poco por encima de la MBG (fig. 20-13, *detalle*).

La nefrina es una proteína estructural importante del diafragma de la ranura de filtración.

Estudios recientes del **diafragma de la ranura de filtración** han permitido dilucidar su compleja estructura proteica que tiene una configuración laminar del tipo cremallera con una densidad central. Una proteína transmembrana, la **nefrina**, es un componente estructural y funcional clave del diafragma de la ranura. Las moléculas de nefrina que emergen desde los pedicelos opuestos interactúan en el centro de la ranura (interacciones homófilas) y forman una densidad central con poros en ambos lados (fig. 20-14). Esta lámina proteica intercelular también contiene otras moléculas de adhesión, como Neph-1, Neph-2, cadherina P, FAT1 y FAT2. El diafragma de la ranura de filtración está firmemente anclado a numerosos filamentos de actina dentro de los pedicelos de los podocitos.

Se ha descubierto que la regulación y el mantenimiento del citoesqueleto de actina de los podocitos son procesos decisivos para la regulación del tamaño, permeabilidad y selectividad de las ranuras de filtración. Las mutaciones del **gen de la nefrina (NPHS1)** están asociadas con el **síndrome nefrótico** congénito, una enfermedad que se caracteriza por proteinuria masiva y edemas.

La capa endotelial superficial de los capilares glomerulares y el espacio subpodocítico también realizan una contribución importante a la función glomerular general.

El aparato de filtración es una barrera semipermeable muy compleja, con propiedades que permiten un ritmo acelerado de filtración de agua, el paso no restringido de moléculas pe-

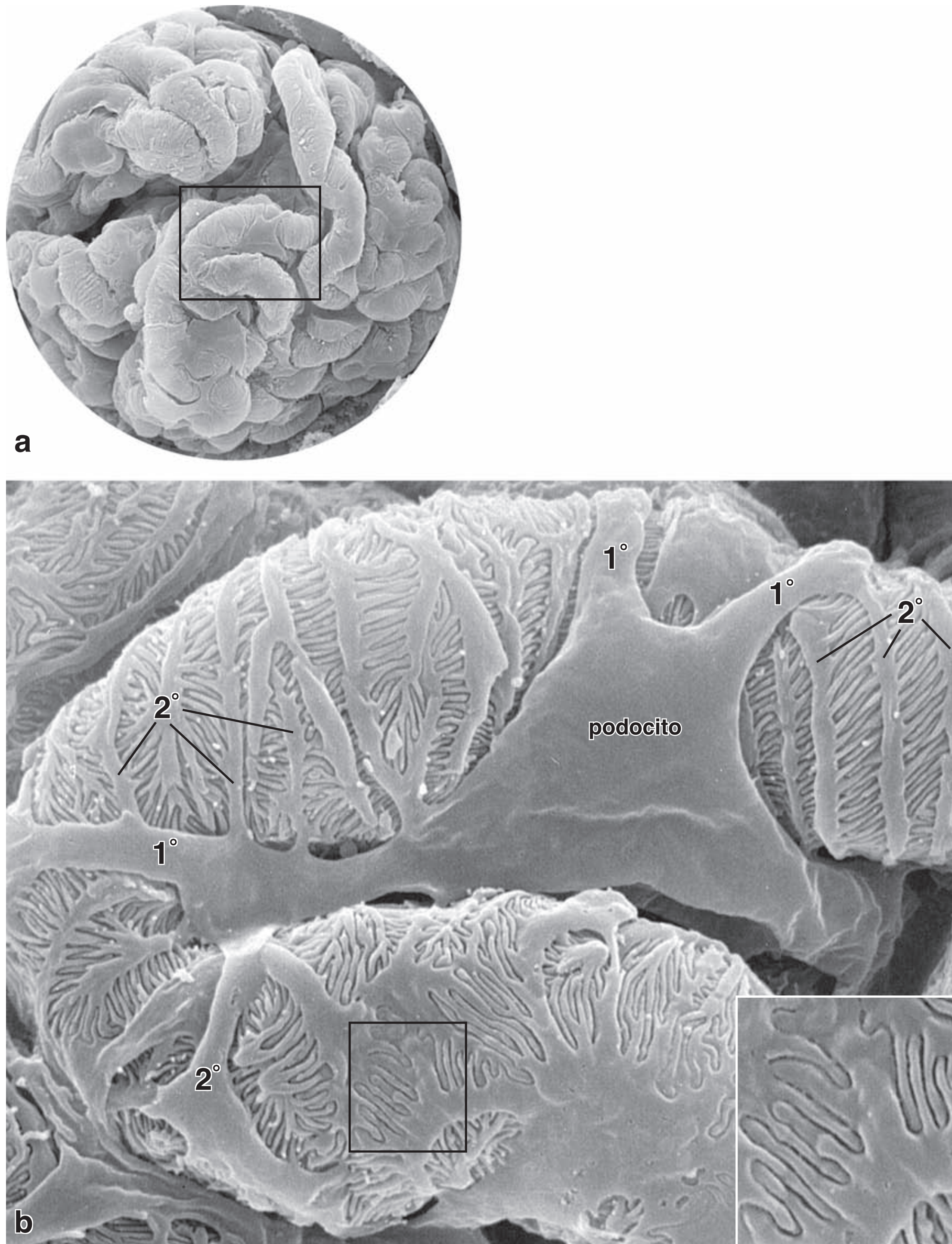


FIGURA 20-12 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de un glomérulo. a. Esta imagen de poco aumento permite ver el trayecto tortuoso de los capilares glomerulares cubiertos por podocitos. 700 ×. **b.** Un mayor aumento de la región incluída en el *rectángulo* en **a**. Se debe observar cómo el podocito y sus evaginaciones abrazan la pared capilar. Las evaginaciones primarias (*1°*) del podocito dan origen a las evaginaciones secundarias (*2°*) que a su vez originan los pedicelos. El espacio que hay entre los pedicelos interdigitados crea ranuras de filtración. 6 000 ×. **Recuadro.** Este mayor aumento de la región contenida en el *rectángulo* permite ver las ranuras de filtración y muestra claramente que los pedicelos alternantes pertenecen a la prolongación secundaria de una célula; los pedicelos intermedios pertenecen a la célula contigua. 14 000 ×.

queñas y medianas y la exclusión casi total de las albúminas y otras proteínas séricas de tamaño mayor. Por consiguiente, el aparato de filtración podría, describirse como una barrera que posee dos capas celulares discontinuas, el **endotelio de los capilares glomerulares** y la **hoja visceral de la cápsula de Bowman** aplicada a cada lado de la capa extracelular continua de la **membrana basal glomerular**. Estas tres capas tradicionalmente se han considerado la barrera de filtración glomerular. Sin embargo, otras dos capas importantes desde el punto de vista fisiológico se incluyen desde hace poco como parte del aparato de filtración, a saber, la capa superficial del endotelio de los capilares glomerulares y el espacio subpodocítico.

- **Capa superficial del endotelio** de los capilares glomerulares; está compuesta por una gruesa malla (de 200 nm a 400 nm) que posee hidratos de carbono abundantes y

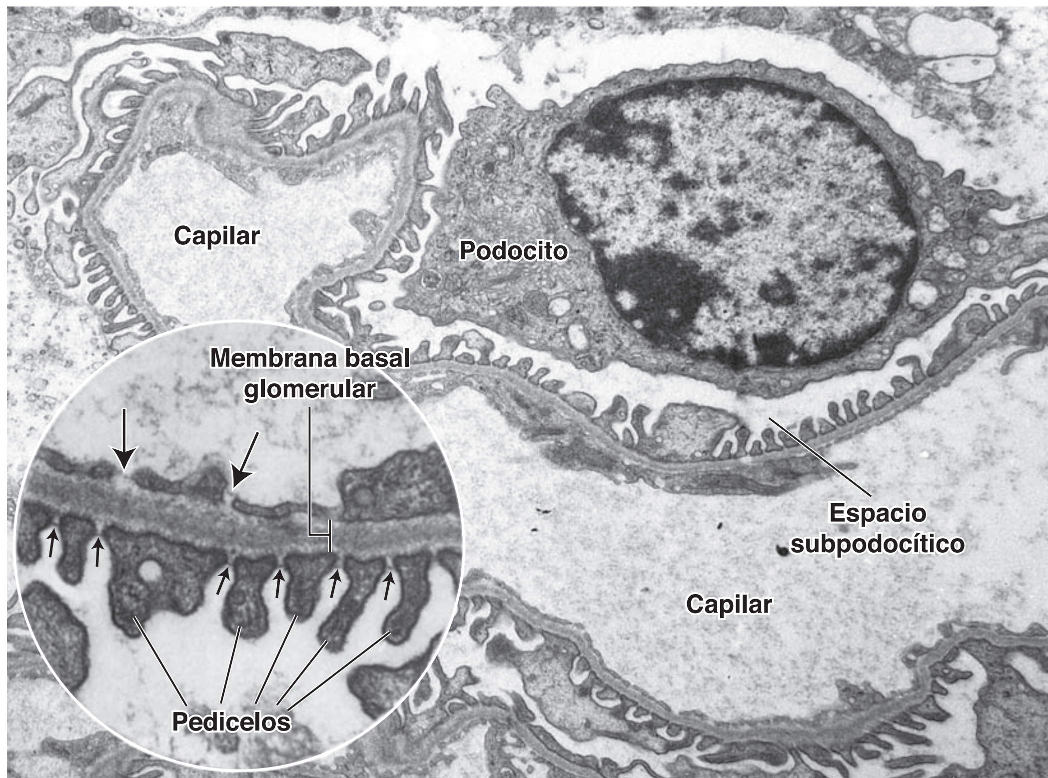


FIGURA 20-13 ▲ **Fotomicrografía electrónica de transmisión de un capilar glomerular y el podocito contiguo.** Los pedicelos de los podocitos descansan en la lámina basal contigua al endotelio capilar y, en conjunto, los tres componentes, es decir, el endotelio capilar, la lámina basal y el podocito, forman un aparato de filtración. 5 600 ×. **Recuadro.** Las *flechas grandes* señalan las fenestraciones en el endotelio. Al otro lado de la lámina basal se encuentran los pedicelos de los podocitos. Se debe notar el diafragma de la ranura de filtración (*flechas pequeñas*) entre los espacios de los pedicelos contiguos. 12 000 ×.

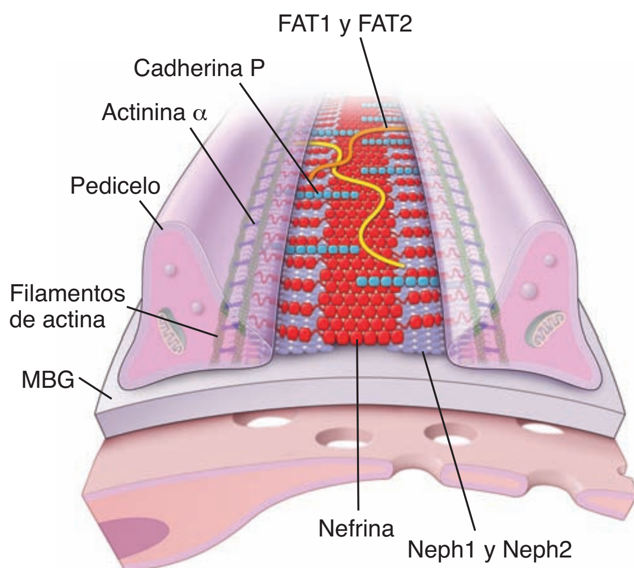


FIGURA 20-14 ▲ **Diagrama del diafragma de la ranura de filtración.** El diafragma de la ranura de filtración es una estructura laminar compleja, que se parece a una cremallera, formada por una proteína transmembrana, la nefrina. Los dominios extracelulares de las nefrinas emergen de los pedicelos enfrentados de los podocitos vecinos y se interdigitan en el centro de la ranura para formar una densidad central con poros a ambos lados. Los dominios intracelulares de las nefrinas interactúan con el citoesqueleto de actina dentro del citoplasma de los pedicelos. La lámina de las moléculas de nefrina está reforzada cerca de su acoplamiento a los pedicelos mediante las proteínas Neph1 y Neph2 que interactúan entre sí y con la nefrina. También se encuentran en esta región otras moléculas, como la cadherina P, FAT1 y FAT2. Observe que los pedicelos de los podocitos están separados por la membrana basal glomerular (*MBG*) de las células endoteliales fenestradas que revisten los capilares glomerulares. (Redibujado de Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. *Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria*. N Engl J Med 2006;354:1387–401)

que está adherida a la superficie luminal de las células del endotelio glomerular. Contiene el **glucocáliz**, que está formado por proteoglucanos de carga negativa unidos a la membrana plasmática (como perlecano, sindecano y versicano) y asociados con cadenas laterales de glucosaminoglucanos (como heparán sulfato y condroitín sulfato) y proteínas periféricas de membrana. Las **proteínas plasmáticas** (p. ej., albúminas) adsorbidas desde la sangre revisten la superficie luminal del glucocáliz.

- **Espacio subpodocítico**, es un espacio estrecho entre los pedicelos con sus diafragmas de la ranura de filtración por un lado y el cuerpo celular de un podocito por el otro (v. fig. 20-13). Las reconstrucciones tridimensionales recientes de estos espacios han permitido comprobar su carácter interconectado pero estructuralmente restrictivo. Cubren alrededor del 60 % de la extensión de la superficie de la barrera de filtración glomerular y participarían en la regulación del flujo del líquido glomerular a través del aparato de filtración.

La membrana basal glomerular (MBG) actúa como una barrera física y un filtro iónico selectivo.

Como ya se mencionó, la **MBG** contiene colágenos tipo IV y XVIII, sialoglucoproteínas y otras glucoproteínas no colágenas (p. ej., laminina, fibronectina, entactina), así como proteoglucanos (p. ej., perlecano, agrina) y glucosaminoglucanos, en particular heparán sulfato (fig. 20-15). Estos componentes se ubican en sitios particulares de la MBG:

- La **lámina rara externa**, contigua a las evaginaciones de los podocitos. Tiene una abundancia particular de po-

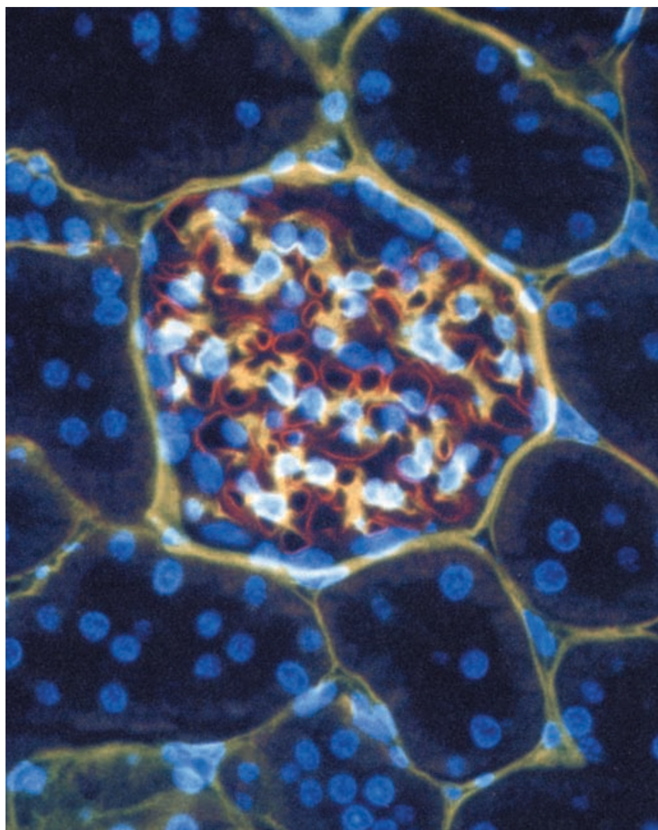


FIGURA 20-15 ▲ Glomérulo teñido con inmunofluorescencia. Esta fotomicrografía con exposición triple de un glomérulo de rata adulta normal está inmunoteñido con dos anticuerpos diferentes. Un anticuerpo reconoce componentes extracelulares específicos, como el proteoglucano de heparán sulfato de la membrana basal (BM-HSPG, marcado con rodamina). El otro anticuerpo reconoce el proteoglucano de condroitín sulfato de la membrana basal (BM-CSPG, marcado con fluoresceína). Dado que es una fotomicrografía de triple exposición, aparece un color amarillo donde los dos marcadores fluorescentes se codistribuyen en forma exacta. La fluorescencia azul corresponde a la tinción de contraste con el colorante nuclear de Hoeschst. La fotomicrografía muestra que la compartimentalización se produce con respecto a las poblaciones de proteoglucanos glomerulares. La membrana basal del capilar glomerular está compuesta exclusivamente por BM-HSPG, mientras que la matriz mesangial (*amarilla*) contiene tanto BM-HSPG como BM-CSPG. La cápsula de Bowman parece que ha sido teñida intensamente sólo por los anticuerpos BM-CSPG. 360 × (gentileza del Dr. Kevin J. McCarthy).

lianiones, como el heparán sulfato, que específicamente impide el paso de moléculas con carga negativa.

- La **lámina rara interna**, contigua al endotelio capilar. Sus características moleculares son similares a las de la lámina rara externa.
- La **lámina densa**, la porción superpuesta de las dos láminas basales, se ubica entre las láminas raras. Contiene colágeno tipo IV, que se organiza en una red que actúa como un filtro físico. El colágeno tipo XVIII, perlecano y agrina, es responsable de la mayor parte de las cargas aniónicas encontrada en la membrana basal glomerular. La laminina y otras proteínas presentes en las láminas raras interna y externa participan en la adhesión de las células endoteliales y los podocitos a la MBG.

La MBG restringe el movimiento de partículas, a menudo proteínas, mayores que **70 000 Da** o 3,6 nm de rayo (p. ej., albumina o hemoglobina). Si bien la albumina no es un componente habitual, a veces puede encontrarse en la orina, lo cual indica que el tamaño de esta proteína es cercano al tamaño efectivo del poro de la barrera de filtración. Los glucosaminoglucanos polianiónicos de las láminas raras tienen cargas fuertemente negativas y restringen el movimiento de las moléculas y partículas aniónicas a través de la MBG, aún aquellas de menos de 70 000 Da. A pesar de la capacidad de restricción proteica de la barrera de filtración, varios gramos de proteína la atraviesan a diario. Esta proteína se reabsorbe por endocitosis en el túbulo contorneado proximal. La **albuminuria** (presencia de cantidades importantes de albumina en la orina) o la **hematuria** (presencia de cantidades importantes de eritrocitos en la orina) indican lesión física o funcional de la MBG. En tales casos (p. ej., **nefropatía diabética**), el número de sitios aniónicos, especialmente en la lámina rara externa, se reduce de manera significativa.

El diafragma de la ranura de filtración actúa como un filtro selectivo de tamaño.

Las **ranuras de filtración** estrechas formadas por los pedicelos de los podocitos y los diafragmas de las ranuras de filtración actúan como barreras físicas para restringir el movimiento de los solutos y los solventes a través de la barrera de filtración. El descubrimiento de proteínas específicas que forman el **diafragma de la ranura** ha conducido a un nuevo entendimiento de la función del aparato de filtración del riñón. La mayoría de las proteínas encontradas en el diafragma son decisivas para el normal desarrollo y función del riñón. Las propiedades de filtración selectiva de tamaño se deben a la arquitectura del diafragma de la ranura, que determina las características de criba molecular del glomérulo. Varios mecanismos impiden la obstrucción de los diafragmas de las ranuras de filtración. Estos incluyen las cargas negativas de los glucosaminoglucanos de la MBG, las cargas negativas de la membrana celular de los podocitos y la función fagocítica de las células mesangiales en el corpúsculo renal.

Los cambios de los distintos componentes del aparato de filtración influyen sobre las funciones mutuas.

La estructura y la composición moleculares de cada componente de la barrera de filtración glomerular tienen importantes consecuencias para los componentes contiguos de la barrera. Por ejemplo, los cambios moleculares de la MBG no sólo modifican la contribución de esta capa sino que también modifican la velocidad con la cual los solutos y los solventes atraviesan el endotelio de los capilares glomerulares por un lado y la hoja visceral de la cápsula de Bowman por el otro. Además, es importante comprender que la barrera de filtración glomerular no es una estructura pasiva sino activa y que puede remodelarse a sí misma y modificar su propia permeabilidad.

La hoja parietal de la cápsula de Bowman está formada por un epitelio plano simple.

La **hoja parietal de la cápsula de Bowman** contiene **células epiteliales parietales** que forman un epitelio plano simple. En el polo urinario del corpúsculo renal, la hoja parietal se continúa con el epitelio cúbico en el túbulo contorneado proximal (v. fig. 20-7 y 20-11). La proliferación de las células epiteliales parietales es una característica diagnóstica típica en ciertos tipos de **glomerulonefritis** (inflamación del glomérulo). Para ver un ejemplo de esta enfermedad véase

el cuadro 20-2. El espacio entre las hojas visceral y parietal de la cápsula de Bowman se denomina **espacio urinario** o **espacio de Bowman** (v. fig. 20-11). Es el receptáculo para el ultrafiltrado glomerular (orina primaria) producido por el aparato de filtración del corpúsculo renal. A la altura del polo urinario del corpúsculo renal, el espacio urinario guarda continuidad con la luz del túbulo contorneado proximal.

Mesangio

En el corpúsculo renal, la MBG es compartida entre varios capilares para crear un espacio que contiene un grupo adicional de células denominadas **células mesangiales**. Por lo tanto, las células mesangiales están encerradas por la MBG (fig. 20-16). Estas células y su matriz extracelular conforman el **mesangio**. El mesangio es muy obvio en el pedículo vascular del glomérulo y en los intersticios de los capilares glomerulares contiguos. Las células mesangiales no están confinadas por completo en el corpúsculo renal; algunas se localizan fuera del corpúsculo a lo largo del polo vascular, donde reciben el nombre de **células lacis** y forman parte de lo que se denomina **aparato yuxtaglomerular** (v. fig. 20-7).

Las siguientes son funciones importantes de las células mesangiales:

- **Fagocitosis** y **endocitosis**. Las células mesangiales eliminan residuos atrapados y proteínas agrupadas de la MBG y del diafragma de la ranura de filtración, con lo que mantienen el filtro glomerular libre de desechos. También incorporan por endocitosis y procesan una gran variedad de proteínas plasmáticas, incluso complejos inmunitarios. La función primaria de las células mesangiales es mantener la estructura y la función de la barrera glomerular.
- **Sostén estructural**. Las células mesangiales producen los componentes de la matriz mesangial extracelular que proporciona sostén a los podocitos en las regiones donde la membrana basal epitelial falta o es incompleta (v. fig. 20-16). La matriz mesangial difiere sustancialmente de la MBG en su composición y permite que moléculas más grandes pasen de la luz de los capilares al mesangio.
- **Secreción**. Las células mesangiales sintetizan y secretan una variedad de moléculas como interleucina 1 (IL-1), PGE2 y factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), que desempeñan un papel central en la respuesta a la lesión glomerular.
- **Modulación de la distensión glomerular**. Las células mesangiales presentan propiedades contráctiles. En el pasado, se creía que la contracción de las células mesangiales podía incrementar el volumen sanguíneo intraglomerular y la presión de filtración. Estudios recientes permiten comprobar que la contribución del mesangio a la velocidad de filtración glomerular es mínima y que las células mesangiales actuarían en la regulación de la distensión glomerular en respuesta al incremento de la presión arterial.
- En la clínica, se ha observado que las **células mesangiales** proliferan en ciertas enfermedades renales (reno patías) en las que cantidades anómalas de proteínas y complejos proteicos quedan atrapadas en la MBG. La proliferación de las células mesangiales es un signo prominente en la **nefropatía por inmunoglobulina A (IgA) (enfermedad de Berger)**, en la **glomerulonefritis membranoproliferativa,** en la **nefritis lúpica** y en la **nefropatía diabética**.

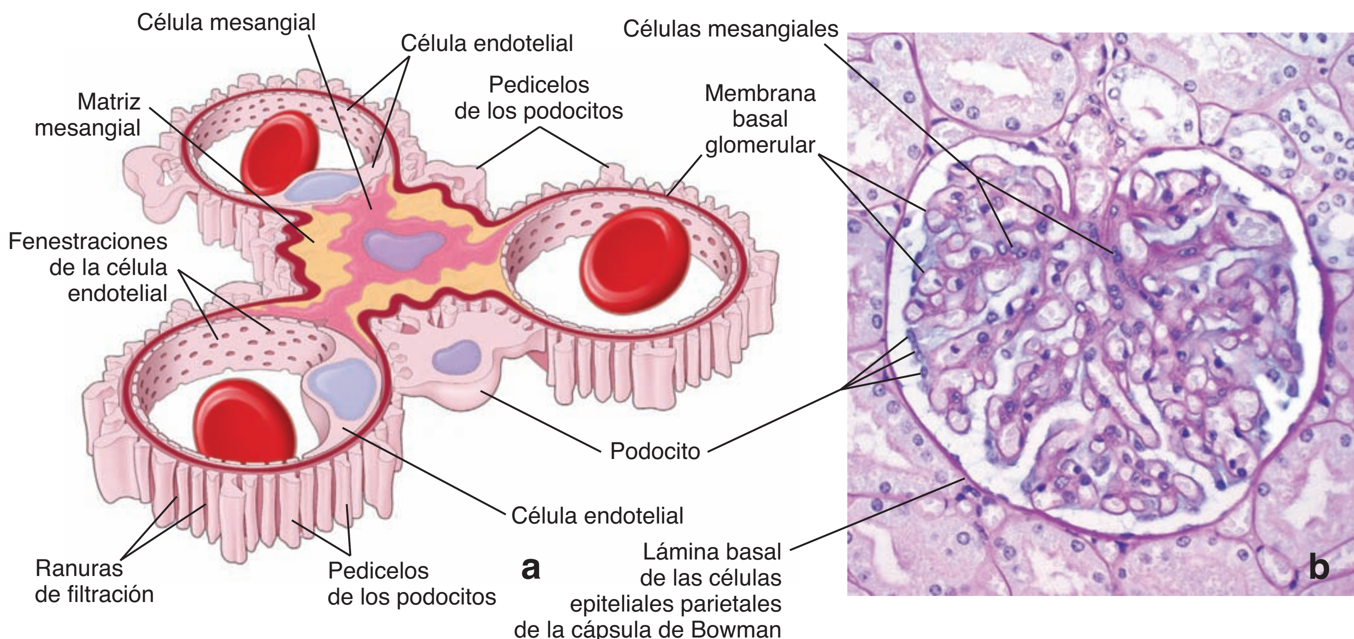


FIGURA 20-16 ▲ Diagrama y fotomicrografía que muestra la relación entre las células mesangiales intraglomerulares y los capilares glomerulares. a. La célula mesangial y su matriz circundante están encerradas por la membrana basal glomerular (MBG) de los capilares glomerulares. Las células mesangiales se encuentran en el mismo compartimento que las células endoteliales y pueden estar en asociación estrecha con la MBG, así como con las células endoteliales sin la intervención de la MBG. Se debe notar que una célula mesangial produce matriz mesangial extracelular que proporciona sostén a los capilares glomerulares. **b.** Fotomicrografía de un glomérulo teñido con el método PAS. Obsérvese que la MBG es bien visible dentro del glomérulo y rodea los capilares glomerulares. La MBG se refleja en el polo vascular para convertirse en la lámina basal de las células epiteliales que forman la hoja parietal de la cápsula de Bowman. Los núcleos de las células mesangiales PAS positivas se posicionan entre las asas de los capilares más hacia el centro del glomérulo. La muestra se tiñó con hematoxilina de contraste. 360 ×.

Desde el punto de vista embriológico, las células mesangiales y yuxtaglomerulares (que se describen más adelante) derivan de precursores de las células musculares lisas del mesénquima metanéfrico. Durante el desarrollo, estas células se caracterizan por expresar **receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)**. Su migración hacia los glomérulos en desarrollo es guiada por efectos quimiotácticos del **factor de crecimiento β derivado de plaquetas (PDGFβ)** que se expresa en los podocitos en desarrollo. Si bien las células mesangiales son claramente fagocíticas, son singulares en el sentido de que no derivan de las células precursoras usuales del sistema fagocítico mononuclear, es decir, los monocitos circulantes.

Aparato yuxtaglomerular

El aparato yuxtaglomerular comprende la mácula densa, las células yuxtaglomerulares y las células mesangiales extraglomerulares.

La porción terminal del **túbulo recto distal** de la nefrona se ubica en contigüidad directa con las arteriolas aferentes y eferentes, y junto a algunas células mesangiales extraglomerulares en el polo vascular del corpúsculo renal. En este sitio, la pared del túbulo contiene células que forman la denominada **mácula densa**. Con el microscopio óptico, las células de la mácula densa se distinguen porque son más estrechas y a menudo más altas que las otras células del túbulo distal (v. fig. 20-7). Los núcleos de estas células aparecen muy juntos, al extremo de parecer parcialmente superpuestos, de ahí el nombre de mácula densa.

En esta misma región, se modifican las células musculares lisas de la arteriola aferente contigua (y, a veces, la arteriola eferente). Contienen gránulos de secreción y sus núcleos son esféroidales, a diferencia del núcleo alargado típico de las células musculares lisas. Se requieren colorantes especiales para observar las vesículas de secreción de estas **células yuxtaglomerulares** en la microscopía óptica (v. fig. 20-7).

El aparato yuxtaglomerular regula la presión arterial mediante la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

En ciertas situaciones fisiológicas (baja ingesta de sodio) o patológicas (reducción del volumen de sangre circulante por hemorragia o baja perfusión renal debido a la compresión de las arterias renales), las células yuxtaglomerulares son responsables de la activación del **sistema renina–angiotensina–aldosterona (RAAS)**. Este sistema desempeña un papel importante en el mantenimiento de la homeostasis sódica y la hemodinámica renal (v. cuadro 20-3). Los gránulos de las células yuxtaglomerulares contienen una aspartil proteasa, denominada **renina**, que es sintetizada, almacenada y liberada hacia la sangre por estas células musculares lisas modificadas. En la sangre, la renina cataliza la hidrólisis de una α_2-globulina circulante, el angiotensinógeno, para producir el decapéptido angiotensina I. Luego:

- La **angiotensina I** es convertida en el octapéptido activo **angiotensina II** por la **enzima convertidora de angiotensina (ACE)** presente en las células endoteliales de los capilares pulmonares.
- La angiotensina II estimula la síntesis y la liberación de la hormona **aldosterona** desde la **zona glomerular de la glándula suprarrenal** (v. pág. 832).
- La **aldosterona**, a su vez, actúa sobre las células principales de los túbulos conectores y los conductos colectores para incrementar la reabsorción de Na^+ y agua, así como la secreción de K^+, con lo que aumenta el volumen sanguíneo y la presión arterial.
- La **angiotensina II** también es un poderoso vasoconstrictor que posee un papel regulador en el control de la resistencia vascular renal y sistémica.

El **aparato yuxtaglomerular** funciona no sólo como un órgano endocrino que secreta **renina** sino también como un detector del volumen sanguíneo y de la composición del líquido tubular. Las células de la mácula densa **verifican la concentración de Na^+** en el líquido tubular y regulan tanto la velocidad de filtración glomerular como la liberación de renina por las células yuxtaglomerulares. Se cree que la reducción de la concentración de Na^+ en el túbulo contorneado distal es un estimulo para las moléculas que transportan iones singulares que se expresan en la membrana apical de las células de la mácula densa. Estas moléculas incluyen cotransportadores de $Na^+/K^+/2Cl^-$, intercambiadores Na^+/H^+ y conductos de K^+ regulados por pH y calcio. La activación de las vías de transporte a través de la membrana modifica la concentración iónica intracelular en las células de la mácula densa e inicia los mecanismos de señalización mediante la liberación de varios mediadores como ATP, adenosina, óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PGE_2). Estas moléculas actúan en forma paracrina y señalizan tanto las células yuxtaglomerulares subyacentes de la arteriola aferente para que secreten renina, como las células musculares lisas vasculares para que se contraigan. Un incremento del volumen sanguíneo suficiente para causar el estiramiento de las células yuxtaglomerulares en la arteriola aferente, puede constituir un estímulo que cierra el circuito de realimentación y detiene la secreción de renina.



FUNCIÓN TUBULAR RENAL

A medida que el **ultrafiltrado glomerular** atraviesa el túbulo urinífero y los conductos colectores del riñón, sufre cambios que incluyen tanto la absorción activa y pasiva, como la secreción.

- Ciertas sustancias del ultrafiltrado se reabsorben, algunas en forma parcial (p. ej., agua, sodio y bicarbonato) y otras por completo (p. ej., glucosa).
- Otras sustancias (p. ej., creatinina y bases y ácidos orgánicos) se añaden al ultrafiltrado (es decir, la orina primaria) mediante la actividad secretora de las células tubulares.

Por lo tanto, el volumen del ultrafiltrado se reduce de modo sustancial y la orina se torna hiperosmótica. Las asas de Henle largas y los túbulos conectores y los conductos colectores que transcurren paralelos a los vasos sanguíneos de disposición similar, es decir los vasos rectos, son el fundamento para el mecanismo multiplicador de contracorriente. Este mecanismo contribuye a la concentración de la orina que, en consecuencia, se torna hiperosmótica.

CUADRO 20–3 Correlación clínica: sistema renina-angiotensina-aldosterona e hipertensión

El **sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)** desenpeña un papel fundamental en la homeostasis del Na^+ y del volumen sanguíneo así como en la regulación a largo plazo de la presión arterial. La renina secretada por el aparato yuxtaglomerular del riñón convierte el angiotensinógeno en angiotensina I, que a su vez es convertida en los pulmones en **angiotensina II** por la enzima convertidora de angiotensina (ACE **angiotensin-converting enzyme**), uno de los más poderosos vasoconstrictores del cuerpo humano. La angiotensina II tiene una función importante en la estimulación de la secreción de la **aldosterona** en la corteza suprarrenal. La aldosterona reabsorbe Na^+ y excreta K^+; por lo tanto produce un efecto en la retención del volumen de agua extracelular (fig. C20-3-1).

Durante muchos años, los cardiólogos y los nefrólogos sospecharon que la **hipertensión esencial crónica**, la forma más común de hipertensión, estaba relacionada de alguna manera con una anomalía del RAAS. Sin embargo, en los pacientes afectados con esta enfermedad la concentración de renina en la orina de 24 h solía ser normal. Recién cuando se demostró que un factor en el veneno de una serpiente sudamericana (víbora **bothrops jararaca** de Brasil) actuaba como un poderoso inhibidor de la ACE pulmonar, los investigadores encontraron una pista sobre la causa de la hipertensión esencial crónica y una nueva serie de fármacos con los cuales tratar esta enfermedad frecuente.

En la actualidad se cree que la "lesión" en la hipertensión esencial crónica es la producción excesiva de **angiotensina II** en el pulmón. El desarrollo de los denominados **inhibidores de la ACE**, captopril, enalapril y derivados del factor tóxico ofídico original, ha revolucionado el tratamiento de la hipertensión esencial crónica. Estos fármacos antihipertensivos no causan los efectos colaterales con frecuencia peligrosos de los diuréticos y los β-bloqueadores, que antes eran los fármacos más utilizados para el control de esta enfermedad.

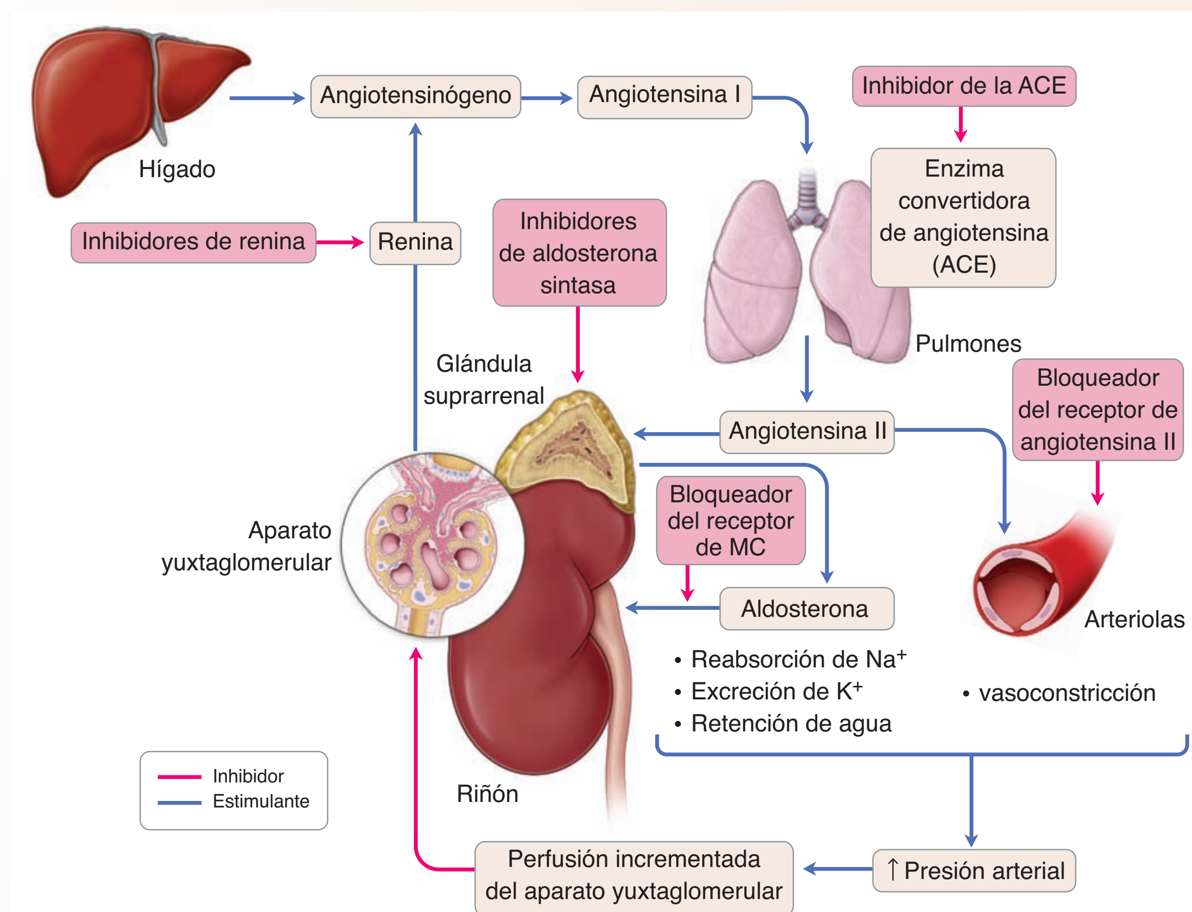


FIGURA C20-3.1 ▲ Diagrama que representa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) y los sitios donde es posible una influencia farmacológica. El RAAS es una cascada endocrina multisistémica que regula la homeostasis electrolítica, el equilibrio de líquidos y la presión arterial al actuar sobre el riñón y el sistema cardiovascular. La disminución de la presión de perfusión en el riñón determina que las células yuxtaglomerulares liberen renina en el torrente sanguíneo y se inicie la cascada. Las *flechas azules* indican la acción estimulante sobre el sistema; las *flechas rojas* indican la respuesta inhibidora y la acción de los fármacos. Los ejemplos de fármacos de uso frecuente que influyen en el RAAS comprenden los bloqueadores de receptores de mineralocorticoides (MC) (p. ej., espironolactona, eplerenona), los inhibidores de la ACE (p. ej., captopril, enalapril), los inhibidores de renina (p. ej., alisquiren) y los bloqueadores de receptores de angiotensina II (p. ej., valsartan, losartan). Los inhibidores de la aldosterona sintasa continúan en fase experimental.

Túbulo contorneado proximal

El túbulo contorneado proximal es el sitio inicial y principal de reabsorción.

El **túbulo contorneado proximal** recibe el ultrafiltrado desde el espacio urinario de la cápsula de Bowman. Las células cúbicas del túbulo contorneado proximal poseen especializaciones superficiales complejas asociadas con las células que se encargan de la absorción y del transporte de líquidos. Estos túbulos presentan las siguientes características:

- Un **borde en cepillo**, compuesto por microvellosidades rectas, muy juntas y bastante largas (fig. 20-17)
- Un **complejo de unión**, compuesto por uniones herméticas (*zonula occludens*) angostas, que aíslan el espacio intercelular lateral de la luz el túbulo, y una zonula adherens que mantiene la adhesión entre las células vecinas
- **Pliegues** o **plegamientos** ubicados en las superficies laterales de las células, que son grandes evaginaciones aplanadas que se alternan con evaginaciones similares de células contiguas (v. fig. 20-16)
- Extensa **interdigitación de las evaginaciones basales** de células contiguas (fig. 20-18 y 20-19)
- **Estriaciones basales**, que consisten en mitocondrias alargadas concentradas en las evaginaciones basales y orientadas en sentido vertical con respecto a la superficie basal (v. fig. 20-18)

En los preparados histológicos bien fijados, las estriaciones basales y el borde en cepillo apical contribuyen a distinguir las células del túbulo contorneado proximal de las células de otros túbulos.

En la base misma de las células de los túbulos contorneados proximales, en las evaginaciones interdigitadas, hay haces de microfilamentos de 6 nm (v. *flechas*, fig. 20-18 y 20-19).

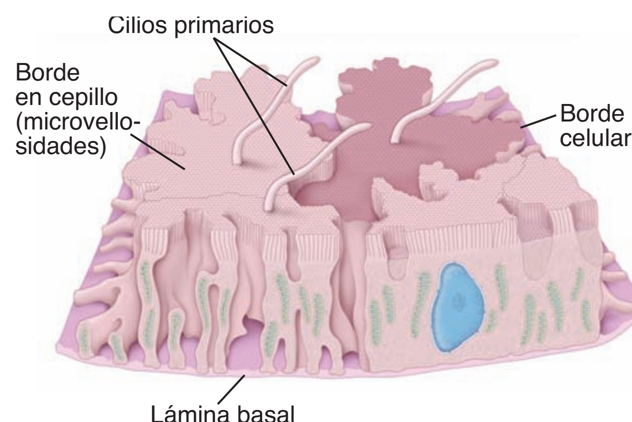


FIGURA 20-17 ▲ Dibujo de células tubulares contorneadas proximales. El dibujo, a nivel del microscopio electrónico, muestra la cara seccionada a la *derecha* y una vista tridimensional de la superficie basolateral de una célula con un corte longitudinal parcial a la *izquierda*. Aquí las partes interdigitadas de la célula contigua se han eliminado para mostrar las interdigitaciones basolaterales. Algunas de las evaginaciones interdigitadas se extienden por toda la altura de la célula. Las evaginaciones son largas en la región basal y crean un compartimento extracelular elaborado contiguo a la lámina basal. En la superficie apical, las microvellosidades constituyen el borde en cepillo. En algunos sitios, las microvellosidades se han omitido para destacar el carácter contorneado del límite de la célula apical. (Basado en Bulger RE. *The shape of rat kidney tubular cells*. Am J Anat 1965;116:253.)

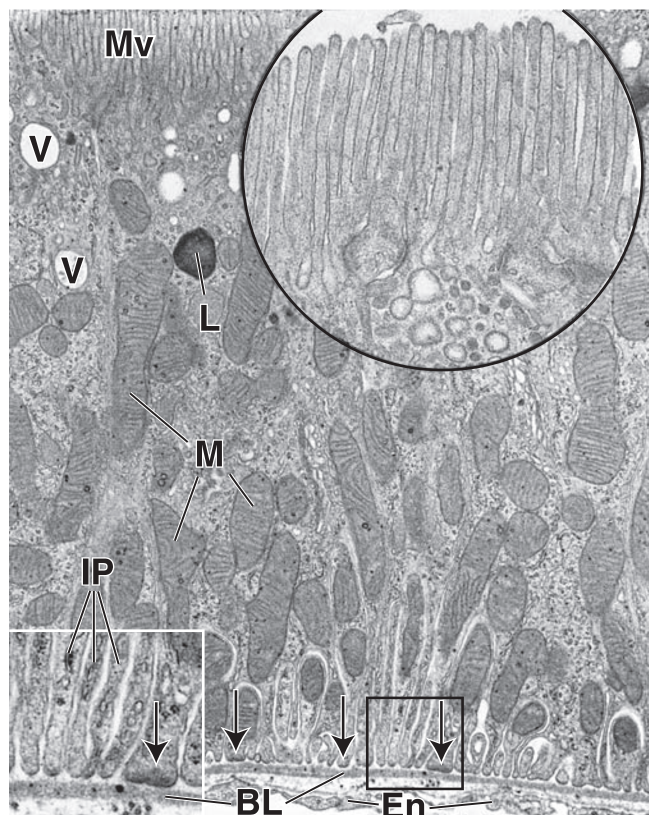


FIGURA 20-18 ▲ Fotomicrografía electrónica de una célula tubular proximal. La superficie apical de la célula muestra las microvellosidades (*Mv*) muy juntas, que en conjunto se reconocen como el borde en cepillo con el microscopio óptico. En el citoplasma apical se ven muchas vesículas (*V*). También se observan lisosomas (*L*) en la región apical de la célula. El núcleo no ha quedado incluido en el plano de corte. Grandes cantidades de mitocondrias (*M*) orientadas en sentido longitudinal están presentes en la célula dentro de las evaginaciones interdigitadas. Las mitocondrias son responsables del aspecto de las estriaciones basales que se observan con el microscopio óptico, en particular, si el espacio extracelular está dilatado. La fotomicrografía electrónica también permite ver una lámina basal (*BL*) y una pequeña cantidad de tejido conjuntivo y el endotelio fenestrado (*En*) de un capilar peritubular contiguo. 15 000 ×. **Recuadro superior.** Este aumento mayor de la región de las microvellosidades muestra las vesículas endocíticas pequeñas que han brotado de la membrana plasmática en la base de las microvellosidades. 32 000 ×. **Recuadro inferior.** Este es un aumento mayor de la porción basal de las evaginaciones interdigitadas (*IP*) por debajo del alcance de las mitocondrias. En el extremo de estas evaginaciones basales hay un material denso (*flechas*) que corresponde a haces de filamentos de actina (v. fig. 20-16). 30 000 ×.

Estos filamentos de actina pueden tener un papel en la regulación del movimiento de los líquidos desde el espacio extracelular basolateral a través de la lámina basal del túbulo hacia el capilar peritubular contiguo.

El túbulo contorneado proximal recupera la mayoría de los líquidos del ultrafiltrado. De los 180 l/día de ultrafiltrado que ingresa en las nefronas, alrededor de 120 l/día, o el 65 % del ultrafiltrado, es reabsorbido por el túbulo contorneado proximal. Dos proteínas principales tienen a su cargo la reabsorción de líquidos en los túbulos contorneados proximales:

- **ATPasa de Na^+/K^+ (bomba de sodio)**, una proteína transmembrana que se localiza en los pliegues laterales de la membrana plasmática. Es responsable de la *reabsorción*

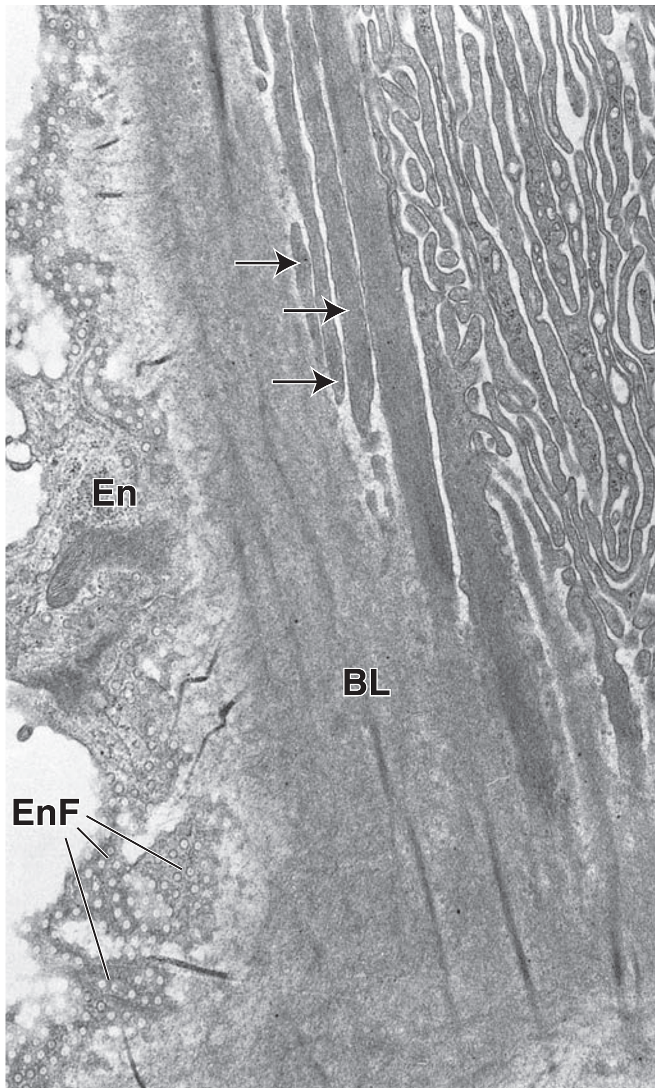


FIGURA 20-19 ▲ **Fotomicrografía electrónica de una célula del túbulo contorneado proximal.** Este corte es casi tangencial y un poco oblicuo con respecto a la base de una célula del túbulo contorneado proximal y la lámina basal y al capilar subyacente. En la *parte izquierda* de la fotomicrografía se encuentra el endotelio capilar (*En*). Normalmente, el endotelio posee muchas fenestraciones (*EnF*) y en este plano de corte, se ven de frente como siluetas circulares. El plano de corte también determina que la lámina basal (*BL*) aparezca como una banda ancha de material homogéneo. A la *derecha* de la lámina basal se encuentran las evaginaciones basales interdigitadas de las células del túbulo proximal. Las evaginaciones rectas y largas contienen filamentos de actina orientados en sentido longitudinal (*flechas*). En este plano de corte, el espacio extracelular basal aparece como un laberinto entre las evaginaciones celulares. 32 000×.

de Na^+, que es la fuerza impulsora principal para la reabsorción de agua en el túbulo contorneado proximal. Al igual que en los epitelios del intestino y de la vesícula biliar, este proceso es impulsado por el transporte activo de Na^+ hacia el espacio lateral intercelular. El transporte activo de Na^+ es seguido por la difusión pasiva de Cl^- para mantener la neutralidad electroquímica. La acumulación de NaCl en los espacios intercelulares laterales crea un gradiente osmótico que extrae agua de la luz y la envía hacia el compartimento intercelular. Este compartimento se distiende a medida que se incrementa la cantidad de líquido que contiene; los pliegues laterales se separan para permitir esta distensión.

- **Acuaporina 1 (AQP-1)**, una pequeña proteína transmembrana (~30 kDa) que funciona como un canal acuoso molecular en la membrana celular de los túbulos contorneados proximales. El desplazamiento del agua a través de estos conductos de membrana no necesita la alta energía de las bombas ATPasa Na^+/K^+. Para demostrar la presencia de estas proteínas se pueden utilizar métodos inmunocitoquímicos.

La presión hidrostática que aumenta en el compartimento intercelular distendido, al parecer asistida por la actividad contráctil de los filamentos de actina en la base de las células tubulares, impulsa un líquido esencialmente isoosmótico a través de la membrana basal tubular hacia el tejido conjuntivo renal. Aquí, el líquido es reabsorbido por los vasos de la red capilar peritubular.

El túbulo contorneado proximal también reabsorbe casi la totalidad de los aminoácidos, los monosacáridos y los pequeños polipéptidos.

Al igual que en el intestino, las microvellosidades de las células del túbulo contorneado proximal están cubiertas por un glucocáliz bien desarrollado que contiene varias ATPasas, peptidasas y altas concentraciones de disacaridasas. El túbulo contorneado proximal recupera casi el 100 % de la **glucosa** mediante el uso de cotransportadores de Na^+ glucosa (SGLT2) que en forma simultánea absorben Na^+ y glucosa de la luz del túbulo. La absorción de glucosa por las células epiteliales genera una alta concentración intracelular de glucosa que activa la familia de los transportadores de glucosa (GLUT2). Los GLUT2 transportan glucosa a través de la membrana basolateral hacia el tejido conjuntivo, donde ingresa en la luz de los vasos sanguíneos. El túbulo contorneado proximal también recupera alrededor del 98 % de los **aminoácidos** filtrados. Éstos son absorbidos por varios transportadores de aminoácidos que intercambian iones Na^+, H^+ y K^+ (transportadores de aminoácidos ácidos) o iones Na^+ y H^+ (transportadores de aminoácidos básicos y neutros). El borde en cepillo en el túbulo contorneado proximal se asemeja al borde estriado del intestino delgado ya que posee muchas peptidasas que degradan proteínas grandes en proteínas pequeñas y polipéptidos. Los **pequeños polipéptidos** son recuperados en un proceso similar al de la glucosa que emplea los cotransportadores de péptidos asociados al H^+ de la superficie apical (PepT1 and PepT2). Una vez dentro de la célula, los polipéptidos se degradan con facilidad y se transportan a través de la membrana basolateral como aminoácidos libres.

Las proteínas y los péptidos grandes sufren endocitosis en el túbulo contorneado proximal.

Entre las microvellosidades de las células del túbulo contorneado proximal se encuentran profundas invaginaciones tubulares. Las proteínas del ultrafiltrado, cuando llegan a la luz del túbulo, se unen a los receptores endocíticos expresados en la membrana plasmática. Cuando las proteínas se unen a los receptores, se inicia el proceso de endocitosis y las vesículas endocíticas que contienen la proteína unida forman grandes endosomas tempranos con contenido proteico (v. fig. 20-18). Estos endosomas tempranos están destinados a convertirse en

lisosomas, y las proteínas incorporadas por endocitosis son degradadas por hidrolasas ácidas. Los aminoácidos producidos en la degradación lisosómica se reciclan y se devuelven a la circulación a través del compartimento intercelular y el tejido conjuntivo intersticial.

Además, el pH del ultrafiltrado es modificado en el túbulo contorneado proximal por la reabsorción de bicarbonato y por la secreción especifica hacia la luz de ácidos orgánicos exógenos y bases orgánicas exógenas derivados de la circulación capilar peritubular.

Túbulo recto proximal

Las células del **túbulo recto proximal** (es decir, la rama descendente gruesa del asa de Henle) no son tan especializadas para la absorción como las del túbulo contorneado proximal. Son más cortas, con un borde en cepillo menos desarrollado y con evaginaciones laterales y basolaterales que se presentan en menor cantidad y son menos complejas. Las mitocondrias son más pequeñas que en las células del segmento contorneado y se distribuyen en forma aleatoria en el citoplasma. Se encuentran menos invaginaciones apicales y vesículas endocíticas; como también menor cantidad de lisosomas. Las células del túbulo recto proximal están destinadas a recuperar la glucosa remanente que escapó a la recuperación en los túbulos contorneados proximales antes de que ingrese en el segmento delgado del asa de Henle. Están dotadas con cotransportadores de glucosa de alta afinidad asociados a Na^+ (SGLT1) que en forma simultánea absorben Na^+ y glucosa de la luz del túbulo. Estas células también poseen transportadores de glucosa GLUT1 complementarios en las membranas basolaterales para transportar glucosa fuera de la célula y hacia la matriz extracelular.

Segmento delgado del asa de Henle

Como ya se mencionó, la longitud del **segmento delgado** varía según la ubicación de la nefrona en la corteza. Las nefronas yuxtamedulares poseen las ramas más largas mientras que las nefronas corticales tienen las más cortas. Además, en el segmento delgado hay diversos tipos celulares. En el microscopio óptico es posible detectar al menos dos clases de túbulos de segmento delgado; uno de ellos con el epitelio más plano que el otro. El examen microscópico electrónico de los segmentos delgados de varias nefronas permite observar diferencias adicionales, concretamente, la existencia de cuatro tipos de células epiteliales (fig. 20-20):

- **Epitelio tipo I**, que se encuentra en las ramas delgadas ascendente y descendente del asa de Henle de las nefronas de asa corta. Consiste en un epitelio simple delgado. Las células casi no presentan interdigitaciones con las células vecinas y tienen orgánulos escasos.
- **Epitelio tipo II**, que se halla en la rama descendente delgada de las nefronas de asa larga en el laberinto cortical y consiste en un epitelio más alto. Estas células poseen abundantes orgánulos y presentan muchas microvellosidades romas pequeñas. El grado de interdigitación lateral con las células vecinas varía según la especie.
- **Epitelio tipo III**, que se localiza en la rama descendente delgada en la médula interna y consiste en un epitelio más delgado. Las células presentan una estructura más simple y menos microvellosidades que las células epiteliales tipo II. No presenta interdigitaciones laterales.
- **Epitelio tipo IV**, que se ubica en la curvatura de las nefronas de asa larga y en toda la rama ascendente delgada y consiste en un epitelio aplanado bajo sin microvellosidades. Las células poseen pocos orgánulos.

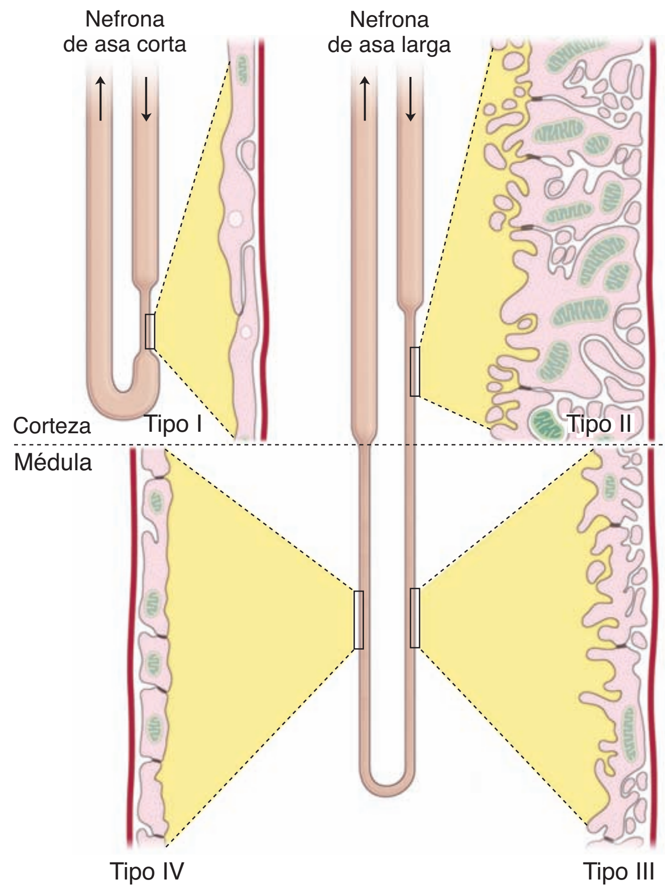


FIGURA 20-20 ▲ Representación esquemática de las células epiteliales de la rama delgada del asa de Henle. Este diagrama muestra los diferentes tipos de epitelios y la región donde se encuentran en la rama delgada de las asas de Henle cortas y largas. Los diagramas del epitelio no incluyen regiones nucleares de las células epiteliales. (Modificado de Madsen KM, Tisher CC. *Physiologic anatomy of the kidney.* En: Fisher JW (Ed). Kidney Hormones, London, UK: Academic Press 1986;3:45–100.)

Los papeles funcionales específicos de los cuatro tipos de células están relacionados con su función en el sistema intercambiador de contracorriente que actúa en la concentración de líquido tubular. Es probable que las diferencias morfológicas, como las microvellosidades, las mitocondrias y el grado de interdigitación celular, sean el reflejo de participaciones activas o pasivas específicas en este proceso.

Las ramas delgadas ascendente y descendente del asa de Henle poseen diferentes propiedades estructurales y funcionales.

Los estudios del ultrafiltrado que entra en la rama delgada descendente y sale de la rama delgada ascendente del asa de Henle permiten comprobar cambios radicales en su osmolalidad. El ultrafiltrado que ingresa en la **rama delgada descendente** es **isoosmótico**, mientras que el ultrafiltrado que sale de la **rama delgada ascendente** es **hipoosmótico** con respecto al plasma. Este cambio es causado por la mayor reabsorción de sales que de agua. Las dos ramas del

asa de Henle tienen diferentes permeabilidades y, por ende, diferentes funciones:

- La **rama delgada descendente** del asa de Henle es **muy permeable al agua** debido a la presencia de acuaporinas (AQP) que permiten el libre paso del agua. Esta rama es mucho menos permeable al Na^+ y la urea; sin embargo, permite que pequeñas cantidades entren en la nefrona en este sitio. La urea ingresa a este segmento de la nefrona a través de los transportadores de urea A2 (UT-A2). Debido a que el líquido intersticial en la médula es hiperosmótico, el agua sale de este segmento de la nefrona por osmosis, lo que hace que el contenido luminal de Na^+ y Cl^- se concentre en forma progresiva. Las células de esta rama no transportan iones en forma activa; por ende, la *osmolalidad del líquido tubular* en este segmento de la nefrona es causado, en gran parte, por el movimiento pasivo del agua hacia el tejido conjuntivo peritubular.
- La **rama delgada ascendente** del asa de Henle es **muy permeable al Na^+ y al Cl^-** debido a la presencia de cotransportadores de $Na^+/K^+/2Cl^-$ en las membranas apicales de los plasmocitos. El Na^+ es bombeado fuera de la células por la ATPasa Na^+/K^+, mientras que el K^+ y el Cl^- se difunden pasivamente a través de sus conductos respectivos hacia la médula, siguiendo sus gradientes de concentración. Aunque la energía de la ATP es necesaria para abrir estos conductos, el movimiento del Cl^- no es un ejemplo de transporte activo y no necesita la actividad de la ATPasa estimulada por Cl^-. Los contraiones, en este caso, Na^+ (la mayor parte) y K^+, lo siguen en forma pasiva para mantener la neutralidad electroquímica. La hiperosmolaridad del intersticio está directamente relacionada con la actividad de transporte de las células en este segmento de la nefrona. Además, la rama delgada ascendente es muy **impermeable al agua**; por lo tanto, a medida que la concentración intersticial de Na^+ y Cl^- aumenta, el intersticio se torna hiperosmótico y el líquido en la luz de la nefrona se torna hipoosmótico. Por esta razón, la rama delgada ascendente a veces recibe el nombre de **segmento diluyente de la nefrona**.

Asimismo, las células epiteliales que revisten la rama gruesa ascendente producen una proteína de 85 kDa denominada **uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall)** que influye sobre la reabsorción de NaCl y la capacidad de concentración urinaria. La **uromodulina** también modula la adhesión celular y la transducción de señal mediante la interacción con varias citocinas. Esto también inhibe la aglomeración de cristales de oxalato de calcio (lo que evita la formación de cálculos renales) y proporciona una defensa contra la infección de las vías urinarias. En las personas con **enfermedades renales inflamatorias**, se detecta uromodulina precipitada en la orina en forma de **cilindros urinarios** (v. cuadro 20-4).

Túbulo recto distal

El túbulo recto distal es parte de la rama ascendente del asa de Henle.

El **túbulo recto distal (rama gruesa ascendente)**, como ya se mencionó, es parte de la rama ascendente del asa de Henle e incluye las porciones medular y cortical, con esta última ubicada en los rayos medulares. El túbulo recto distal, al igual que la rama delgada ascendente, transporta iones desde la luz tubular hacia el intersticio. La membrana celular apical en este segmento posee transportadores electroneutros (simportadores) que permiten que los iones Cl^-, Na^+ y K^+ ingresen en la célula desde la luz. El Na es transportado activamente a través de los extensos pliegues basolaterales por las ATPasa de Na^+/K^+ (bombas de sodio). El Cl^- y el K^+ se difunden hacia afuera del espacio intracelular por los conductos de Cl^- y K^+. Algunos iones K^+ se cuelan de nuevo hacia el líquido tubular a través de los conductos de K^+, lo cual hace que la luz tubular tenga carga positiva con respecto al intersticio. Este gradiente positivo proporciona la fuerza impulsora para la reabsorción de muchos otros iones, como Ca^{2+} y Mg^{2+}. Obsérvese que este movimiento significativo de iones se produce sin el movimiento de agua a través de la pared del túbulo recto distal, cuyo resultado es la separación del agua de sus solutos.

En los preparados histológicos de rutina, las células cúbicas grandes del túbulo recto distal se tiñen pálidamente con la eosina y los límites laterales de las células no se ven (lámina 77, pág 792). El núcleo que se localiza en la región celular apical y, a veces, en especial en el segmento recto, hace que la célula sobresalga dentro la luz. Como ya se mencionó , estas

CUADRO 20–4 Correlación clínica: análisis de orina - urinálisis.

El **análisis de orina** es una parte importante del estudio de los pacientes en quienes se sospecha una enfermedad renal. El procedimiento suele incluir la determinación de varias características físicas, bioquímicas y microscópicas de la orina como el pH, el peso específico (medición indirecta de la concentración de iones), la bilirrubina, la concentración de compuestos intermedios derivados del metabolismo de los ácidos grasos que se conoce como **cuerpos cetónicos**, la hemoglobina y la concentración de proteínas. La excreción de cantidades excesivas de proteína en la orina (**proteinuria** o albuminuria) es un indicador diagnóstico importante de enfermedad renal y es una parte fundamental del análisis de orina. Normalmente, con la orina se excretan menos de 150 mg de proteína por día. Si bien la excreción excesiva de proteína casi siempre indica enfermedad renal, el ejercicio extremo, como el aerobismo, o la deshidratación grave pueden producir proteinuria en personas sin trastornos renales. El examen microscópico de la orina puede revelar la presencia de eritrocitos y leucocitos, cristales minerales y agentes patógenos, como bacterias y hongos. Con frecuencia, estos elementos se encuentran encerrados en estructuras cilíndricas denominadas **cilindros urinarios**. La matriz del cilindro urinario está formada por una proteína de 85 kDa llamada **uromodulina (proteína de Tamm-Horsfall)** que se precipita en la luz de los túbulos contorneados distales y los conductos colectores durante un proceso patológico.

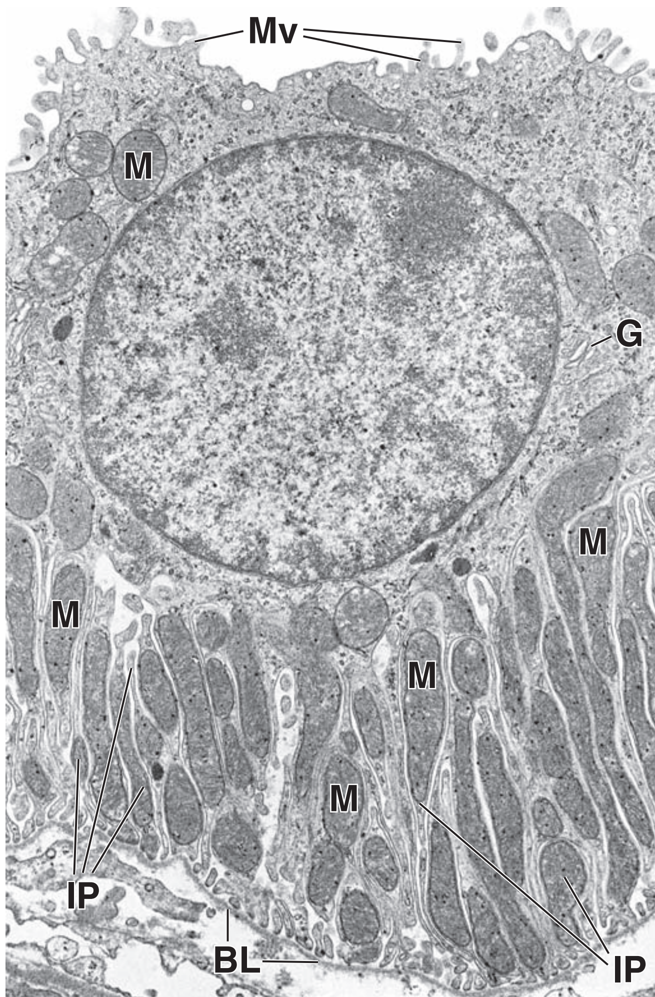


FIGURA 20-21 ▲ Fotomicrografía electrónica de una célula del túbulo contorneado distal. La superficie apical de la célula poee algunas microvellosidades (*Mv*), pero no son lo suficientemente largas o numerosas para brindar la apariencia de un borde en cepillo (compárese con la fig. 20-15). El núcleo y el aparato de Golgi (*G*) se encuentran en la porción superior de la célula. Las mitocondrias (*M*) se encuentran principalmente en la región basal de la célula dentro de las evaginaciones interdigitadas (*IP*). Como en la célula del túbulo proximal, las mitocondrias son responsables por el aspecto de las estriaciones basales visibles con el microscopio óptico. Una lámina basal (*BL*) se observa contigua a la superficie basal de la célula. 12 000 ×.

células poseen pliegues basolaterales extensos y hay muchas mitocondrias asociadas con estos pliegues basales (fig. 20-21). También presentan una cantidad bastante menor de microvellosidades menos desarrolladas que las de las células del túbulo recto proximal (compárense las fig. 20-18 y 20-19).

Túbulo contorneado distal

La estructura y la función del túbulo contorneado distal dependen de la distribución y absorción de Na^+.

El **túbulo contorneado distal**, que se localiza en el laberinto cortical, tiene más o menos una tercera parte de la longitud (~5 mm) del túbulo contorneado proximal. Comienza a una distancia variable de la mácula densa y se extiende hacia el túbulo conector, que comunica la nefrona con el conducto colector cortical.

Las células del túbulo contorneado distal se parecen a las del túbulo recto distal (rama gruesa ascendente) pero son bastante más altas y carecen de un borde en cepillo bien desarrollado. En forma similar a lo que ocurre en el túbulo recto distal, el epitelio del túbulo contorneado distal también es bastante impermeable al agua. El segmento inicial del túbulo contorneado distal es el sitio primario para la reabsorción del Ca^{2+} regulada por la hormona paratiroidea. Las células del túbulo contorneado distal presentan la mayor actividad de ATPasa Na^+/K^+ en sus membranas basolaterales que cualquier otro segmento de la nefrona, lo que provee el impulso del transporte iónico. Este túbulo corto tiene a su cargo las siguientes funciones:

- **Reabsorción de Na^+** y secreción de K^+ hacia el ultrafiltrado para conservar el Na^+
- **Reabsorción de iones bicarbonato**, con la secreción concomitante de iones H^+, lo que conduce a una mayor acidificación de la orina
- **Reabsorción de cloruro (Cl^-)**, que es mediada por los transportadores de Na^+/Cl^- sensibles a la tiazida
- **Secreción de amonio** en respuesta a la necesidad de los riñones de excretar ácido y generar bicarbonato.

Túbulo conector

El túbulo conector corresponde a una región de transición entre el túbulo contorneado distal y el conducto colector cortical.

Los túbulos conectores de las nefronas subcapsulares se unen en forma directa al conducto colector cortical, mientras que los túbulos conectores de las nefronas mediocorticales y yuxtamedulares primero se fusionan con otros túbulos conectores para formar un túbulo conector arqueado antes de unirse con el conducto colector cortical. El epitelio de este segmento sufre una transición gradual desde el túbulo contorneado distal hasta el conducto colector; dicho epitelio consiste en células entremezcladas de ambas regiones (es decir, células principales del conducto colector cortical con células del tubo contorneado distal). Estudios morfológicos y fisiológicos demostraron que los túbulos conectores desarrollan un papel importante en la secreción de K^+ (muy probablemente a consecuencia de la presencia de las células principales), que en parte está regulada por los mineralocorticoides secretados por la corteza suprarrenal.

Conductos colectores corticales y medulares

Los **conductos colectores corticales** y **medulares** determinan la osmolalidad final de la orina mediante la reabsorción de agua. El conducto colector medular externo también es el sitio de reabsorción de la urea mediante el transporte facilitado que utiliza el transportador de urea A1 (UT-A1). Los conductos colectores están formados por epitelio simple. Los conductos colectores corticales poseen células aplanadas, cuya forma oscila de plana a cúbica. Los conductos colectores medulares tienen células cúbicas en transición hacia cilíndricas a medida que los conductos incrementan su tamaño. Los conductos colectores se distinguen con facilidad de los túbulos proximales y distales en virtud de los límites celulares que pueden observarse en el microscopio óptico (lámina 77, pág. 792).

En los conductos colectores existen dos tipos celulares bien definidos:

- **Células claras**, también llamadas **células principales** o **células del conducto colector (CD)**, son el tipo ce-

lular predominante de los conductos colectores. Son células de tinción pálida que presentan verdaderos repliegues basales en lugar de evaginaciones que se interdigitan con las de las células contiguas. Poseen un solo cilio primario y relativamente pocas microvellosidades cortas (fig. 20-22). Contienen mitocondrias esferoidales pequeñas. Estas células poseen abundantes conductos acuosos regulados por la hormona antidiurética (ADH) **acuaporina 2 (AQP-2)**, que son responsables de la permeabilidad al agua de los conductos colectores. Además, las acuaporinas AQP-3 y AQP-4 están presentes dentro de la membrana basolateral de estas células. Las células principales también tienen abundantes receptores mineralocorticoides citoplasmáticos (MR); por lo tanto, son el blanco principal de la acción de la **aldosterona** (v. más adelante).

- **Células oscuras**, también denominadas **células intercalares (IC)**, que aparecen en una cantidad bastante menor. Presentan muchas mitocondrias y sus citoplasmas son más densos. Los micropliegues, es decir los pliegues citoplasmáticos, están presentes en su superficie apical al igual que las microvellosidades. Los micropliegues se observan con facilidad con el MEB pero pueden confundirse con las microvellosidades observadas con el MET (v. fig. 20-22). No muestran pliegues basales pero presentan interdigitaciones basales con las células vecinas. En el citoplasma apical aparecen muchas vesículas. Las células intercalares participan en la secreción de H^+ (células intercalares β) o de bicarbonato (células intercalares α), según la necesidad del riñón de excretar ácidos o álcalis. Las célula intercalares α secretan activamente H^+ hacia la luz del conducto colector a través de bombas dependientes de ATP y libera $HCO3^-$ a través de intercambiadores $Cl^-/HCO3^-$ ubicados en sus membranas celulares basolaterales. Las células intercalares β tienen polaridad opuesta y secretan iones bicarbonato hacia la luz del conducto colector. Debido a la naturaleza de la dieta y, por lo tanto, a la necesidad de excretar ácido, el epitelio de los conductos colectores contiene más células intercalares α que β.

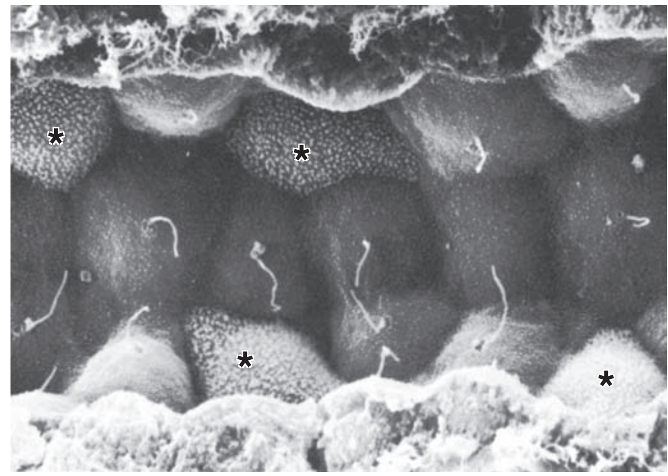


FIGURA 20-22 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido de un conducto colector. Esta fotomicrografía muestra células oscuras (*asteriscos*), con abundantes lamelipodios o microcrestas cortas y células claras (principales), cada una con un cilio primario en su superficie libre junto con pequeñas microvellosidades. Los términos *claro* y *oscuro* se refieren a la tinción de las células seccionadas y no a las diferencias de densidades que son un reflejo de las características de carga de la superficie cubierta de la muestra (gentileza del Dr. C. Craig Tisher).

Las células de los conductos colectores se tornan gradualmente más altas a medida que los conductos pasan de la médula externa a la médula interna y se tornan cilíndricas en la región de la papila renal. La cantidad de células oscuras dis-

CUADRO 20–5 Consideraciones funcionales: estructura y función de los conductos acuosos de acuaporina

Las **acuaporinas (AQP)**, constituyen una familia de pequeñas proteínas transmembrana hidrófobas recién reconocidas que median el transporte de agua en el riñón y en otros órganos (p. ej., hígado, vesícula biliar). Hasta la fecha, se han caracterizado y clonado 13 de estas proteínas. El tamaño molecular de las AQP oscila entre 26 kDa y 34 kDa. Cada proteína está compuesta por seis dominios transmembrana dispuestos de manera que forman un poro bien definido. Los sitios donde se expresan las AQP indican su función en el transporte de agua, como los túbulos renales (reabsorción de agua), el encéfalo y la médula espinal (reabsorción de líquido cefalorraquídeo), las células acinares pancreáticas (secreción de fluidos pancreáticos), el aparato lagrimal (secreción y reabsorción de lágrimas) y el ojo (secreción y reabsorción de humor acuoso). La mayoría de las AQP son selectivas para el paso de agua (AQP-1, AQP-2, AQP-4, AQP-5, AQP-6 y AQP-8), mientras que otras como las AQP-3, AQP-7 y AQP-9, denominadas **acuagliceroporinas**, también transportan glicerol y otras moléculas más grandes además de agua. Los miembros prominentes de la familia de las AQP son los siguientes:

- **AQP-1**, expresada en las células renales (túbulos contorneados proximales) y en otros tipos celulares como los hepatocitos y los eritrocitos. La AQP-1 también se expresa en los ganglios linfáticos, en las células endoteliales que revisten los senos linfáticos y en el endotelio vascular de las vénulas de endotelio alto, así como en las células endoteliales de los vasos quilíferos intestinales.
- **AQP-2**, presente en la porción terminal de los túbulos contorneados distales y en el epitelio de los túbulos conectores y de los conductos colectores. La hormona antidiurética (ADH) regula la AQP-2 y, por lo tanto, esta última se conoce como **canal acuoso regulado por la ADH**. La mutación del gen que codifica la AQP-2 se ha vinculado con la **diabetes insípida nefrógena congénita.**
- **AQP-3** y **AQP-4**, que también se han detectado en la superficie celular basolateral de las células claras de los conductos colectores renales, así como en el epitelio gastrointestinal (AQP-3), en las células de los ácinos pancreáticos (AQP-12) y en el encéfalo y la médula espinal (AQP-4).

Las investigación actual sobre la función y la estructura de las proteínas AQP puede conducir al desarrollo de bloqueadores de los conductos acuosos que podrían utilizarse para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva y el edema cerebral, como también para regular la presión intracraneana o intraocular.

minuye en forma gradual hasta desaparecer de los conductos cuando se aproximan a la papila.

La aldosterona no funciona en el túbulo contorneado distal sino en los túbulos conectores y los conductos colectores.

Con fundamento en las experiencias con micropuntura, se llegó a la conclusión de que las células del túbulo contorneado distal eran el blanco principal de la aldosterona. Sin embargo, nuevas metodologías de investigación molecular muestran que la aldosterona actúa fundamentalmente sobre las **células principales (claras)** de los conductos colectores. Como ya se mencionó, las células principales no están presentes en el túbulo contorneado distal pero aparecen de manera dispersa en los túbulos conectores. Por lo tanto, la aldosterona, similar a la ADH, actúa sobre los conductos colectores corticales y medulares, que están revestidos sobre todo por las células principales. La razón de esta confusión se relaciona con el hecho de que el líquido tubular recolectado mediante micropuntura, con frecuencia ha tenido contacto con las células de los túbulos conectores y los conductos colectores corticales, lo que da la impresión de que el tratamiento experimental con aldosterona tiene efecto sobre el túbulo contorneado distal. Estudios moleculares de expresión génica proporcionan claros indicios de la presencia del receptor mineralocorticoide (aldosterona) en las células principales.

La aldosterona unida a los receptores mineralocorticoides en las células principales actúa como factor de transcripción de proteínas que participan en el intercambio de Na^+ por K^+.

La aldosterona es secretada por la corteza suprarrenal y liberada bajo la estimulación de la angiotensina II o mediante un incremento en la concentración de K^+ en la sangre (hiperpotasemia). Se une al receptor mineralocorticoide citoplasmático (MR) y después es translocada al interior del núcleo. El complejo aldosterona-MR actúa como un factor de transcripción que aumenta la expresión génica de varias proteínas que participan en la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+. Estas proteínas comprenden proteínas del canal de sodio epitelial (ENaC), proteínas del canal de potasio renal medular externo (ROMK) y la ATPasa Na^+/K^+ La síntesis de nuevas enzimas y proteínas de canal se realiza en un lapso aproximado de 6 h. Como resultado de la acción de la aldosterona, aumenta la reabsorción de Na^+ y la secreción de K^+ de las células principales. Esto incrementa la concentración de Na^+ sérico en la sangre, lo que a su vez, aumenta el volumen sanguíneo y la presión arterial.



CÉLULAS INTERSTICIALES

El tejido conjuntivo del parénquima renal, denominado **tejido intersticial**, rodea las nefronas, los conductos y los vasos sanguíneos y linfáticos. Este tejido aumenta considerablemente en cantidad desde la corteza (donde corresponde aproximadamente al 7 % del volumen) hasta la región interna de la médula y la papila (donde puede llegar a más del 20 % del volumen).

En la corteza, se reconocen dos tipos de células intersticiales: las **células que se parecen a fibroblastos**, situadas entre la membrana basal de los túbulos y los capilares peritubulares contiguos, y algunos **macrófagos**. En su relación estrecha con la base de las células epiteliales tubulares, los fibroblastos del intersticio renal se asemejan a los fibroblastos subepiteliales del intestino. Estas células sintetizan y secretan el colágeno y los glucosaminoglucanos de la matriz extracelular del intersticio.

En la médula, las células intersticiales principales se parecen a los **miofibroblastos**. Se orientan paralelas a los ejes longitudinales de las estructuras tubulares y desempeñarían algún papel en la compactación de estas estructuras. Las células contienen haces prominentes de filamentos de actina, un retículo endoplásmico rugoso (RER) abundante, un complejo de Golgi bien desarrollado y lisosomas. Las inclusiones lipídicas prominentes en el citoplasma parecen aumentar y disminuir en relación con el estado de diuresis.

La mayoría de los fibroblastos se origina dentro del tejido intersticial a través de un mecanismo denominado **transición epiteliomesenquimatosa.** La conversión de las células epiteliales tubulares en un fenotipo mesenquimatoso se inicia por la alteración del equilibrio de las concentraciones locales de citocina. Durante la lesión persistente y la inflamación crónica del parénquima renal, aumenta la cantidad de fibroblastos y, mediante la secreción del exceso de matriz extracelular, la arquitectura intersticial normal del riñón se destruye. Los estudios de investigación indican que en la **fibrosis renal**, más de una tercera parte de todos los fibroblastos relacionados con la enfermedad se originan a partir de las células epiteliales tubulares ubicadas en el sitio de la lesión. La proliferación de fibroblastos en respuesta a mitógenos locales suele conducir a una insuficiencia renal irreversible caracterizada por **nefritis tubulointersticial**. Intervenciones terapéuticas recientes sobre la fibrosis renal tratan de inhibir la formación de fibroblastos mediante el cambio del equilibrio local de las citocinas a favor de la **transición mesenquimoepitelial inversa.**



HISTOFISIOLOGÍA DEL RIÑÓN

El sistema multiplicador de contracorriente genera orina hiperosmótica.

El término *contracorriente* indica un flujo de líquido en estructuras contiguas en dirección opuesta. La capacidad para excretar orina hiperosmótica depende del **sistema multiplicador de contracorriente** en el que participan tres estructuras, a saber:

- **Asa de Henle**, que actúa como un multiplicador de contracorriente. El ultrafiltrado se desplaza dentro de la rama descendente del segmento delgado del asa hacia la papila renal y regresa hacia la unión corticomedular dentro de la rama ascendente del segmento delgado. Los gradientes osmóticos de la médula se establecen a lo largo del eje del asa de Henle.
- **Vasos rectos**, que forman asas paralelas al asa de Henle. Actúan como intercambiadores de contracorriente de agua y solutos entre la parte descendente (arteriolas rectas) y la parte ascendente (vénulas rectas) de los vasos rectos. Los vasos rectos contribuyen a mantener el gradiente osmótico de la médula.
- El **conducto colector**; actúa en la médula como un **dispositivo equilibrador osmótico**. El ultrafiltrado modificado en los conductos colectores puede lograr mayor equilibrio con el intersticio medular hiperosmótico. El

CUADRO 20-6 Consideraciones funcionales: regulación hormonal antidiurética de la función de los conductos colectores

La permeabilidad al agua del epitelio de los conductos colectores se encuentra regulada por la **hormona antidiurética (ADH, vasopresina)**, una hormona producida en el **hipotálamo** y liberada desde el lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis). La ADH incrementa la permeabilidad al agua del conducto colector, lo cual produce, en consecuencia, una orina más concentrada. En el nivel molecular, la ADH actúa sobre los conductos acuosos regulados por la ADH, es decir la acuaporina 2 (AQP-2), ubicados en el epitelio de la porción terminal del túbulo contorneado distal y en el epitelio de los túbulos conectores y de los conductos colectores. No obstante, la acción de la ADH es más importante en los conductos colectores. La ADH se une a los receptores en las células de estos conductos y desencadena las siguientes acciones:

- **Translocación de vesículas intracitoplasmáticas con AQP-2** hacia la superficie celular apical (un efecto de corto plazo). Esto causa un aumento en la cantidad de conductos de AQP-2 disponibles en la superficie celular y, de este modo, incrementa la permeabilidad del epitelio al agua.
- **Síntesis de AQP-2** y su inserción en la membrana celular apical (un efecto de largo plazo). Un aumento en la osmolalidad plasmática o una disminución del volumen sanguíneo estimula la liberación de la ADH, como lo hace la nicotina.

En ausencia de la ADH, se produce una orina diluida muy abundante. Este trastorno recibe el nombre de **diabetes insípida central (CDI)**. Estudios recientes indican que la mutación de dos genes que codifican la AQP-2 y los receptores de la ADH es la causa de una forma de CDI denominada **diabetes insípida nefrógena**. En esta enfermedad, el riñón no responde a la ADH debido a que las células epiteliales de los conductos colectores sintetizan proteína AQP-2 y receptoras de ADH que son defectuosas. El consumo excesivo de agua también puede inhibir la liberación de la ADH, con lo que se estimula la producción de una gran volumen de orina hipoosmótica.

El aumento de la secreción de ADH puede producir una orina muy hiperosmótica, motivo por el cual se conserva el agua en el organismo. El consumo inadecuado de agua o la pérdida de agua debido a transpiración, vómitos o diarrea, estimula la liberación de la ADH. Esto conduce a un incremento de la permeabilidad del epitelio de los túbulos contorneados distales y los conductos colectores y promueve la producción de un pequeño volumen de orina hiperosmótica.

nivel de equilibrio depende de la activación de los conductos acuosos dependientes de ADH (AQP-2).

Un gradiente constante de concentración iónica produce orina hiperosmótica mediante un efecto multiplicador de contracorriente.

El **asa de Henle** crea y mantiene un gradiente de concentración iónica en el intersticio medular que aumenta desde el límite corticomedular hasta la papila renal. Como ya se mencionó, la rama delgada descendente del asa de Henle es libremente permeable al agua, mientras que la rama ascendente es impermeable al agua. Además, las células de la rama delgada ascendente añaden Na^+ y Cl^- al intersticio.

Debido a que el agua no puede abandonar la rama delgada ascendente, el intersticio se torna hiperosmótico en relación con el contenido luminal. Si bien parte del Cl^- y el Na^+ del intersticio vuelve a difundirse hacia el interior de la nefrona en la rama delgada descendente y el túbulo recto distal, los iones se transportan otra vez hacia afuera por la rama delgada ascendente y el túbulo recto distal (rama gruesa ascendente). Esto produce el **efecto multiplicador de contracorriente**. Por lo tanto, la concentración de NaCl en el intersticio se incrementa en forma gradual a lo largo del asa de Henle y, en consecuencia, a través del espesor de la médula desde el límite corticomedular hasta la papila.

Los vasos rectos que contienen arteriolas descendentes y vénulas ascendentes actúan como intercambiadores de contracorriente.

Para una mejor comprensión del **mecanismo de intercambio de contracorriente**, es necesario reanudar la descripción de la circulación renal desde el sitio en el cual la arteriola eferente abandona el corpúsculo renal.

Las **arteriolas eferentes** de los corpúsculos renales de la mayoría de la corteza, se ramifican para formar la red capilar que rodea las porciones tubulares de la nefrona en la corteza, es decir, la **red capilar peritubular**. Las arteriolas eferentes de los corpúsculos renales yuxtamedulares forman varias arteriolas no ramificadas que descienden hacia la pirámide medular. Estas **arteriolas rectas** describen un asa en la profundidad de la pirámide medular y ascienden como **vénulas rectas**. En conjunto, las arteriolas descendentes y las vénulas ascendentes se denominan **vasos rectos**. Las arteriolas rectas forman plexos capilares revestidos por endotelio fenestrado que irriga las estructuras tubulares de los diferentes niveles de la pirámide medular.

La interacción entre los conductos colectores, las asas de Henle y los vasos rectos es necesaria para la concentración de orina mediante el mecanismo de intercambio de contracorriente.

Debido a que la rama gruesa ascendente del asa de Henle posee un alto nivel de actividad de transporte y puesto que es impermeable al agua, el ultrafiltrado modificado que finalmente llega al túbulo contorneado distal es *hipoosmótico*. Cuando está presente la ADH, los túbulos contorneados distales y los conductos colectores son muy permeables al agua. Por lo tanto, dentro de la corteza, en la cual el intersticio es isoosmótico con respecto a la sangre, el ultrafiltrado modificado dentro del túbulo contorneado distal se equilibra y se torna isoosmótico, en parte debido a la pérdida de agua hacia el intersticio y en parte por la adición de iones diferentes de Na^+ y Cl^- al ultrafiltrado. En la médula, cantidades crecientes de agua abandonan el ultrafiltrado a medida que los conductos colectores atraviesan el intersticio cada vez más hiperosmótico en su trayecto hacia la papila.

Como se ha mencionado, los vasos rectos también forman asas en la médula que son paralelas al asa de Henle. Esta disposición asegura que los vasos proporcionen circulación a la médula sin alterar el gradiente osmótico establecido por el

transporte de Cl^- en el epitelio de la rama ascendente del asa de Henle.

Los vasos rectos forman un **sistema intercambiador de contracorriente** de la siguiente manera: tanto el lado arterial como el venoso del asa consisten en vasos de paredes delgadas que forman plexos de capilares fenestrados en todos los niveles de la médula. A medida que los vasos arteriales descienden a través de la médula, la sangre pierde agua hacia el intersticio e incorpora sal desde él, por lo que en el extremo del asa, profundo en la médula, la sangre está esencialmente en equilibrio con el líquido intersticial hiperosmótico.

A medida que los vasos venosos descienden hacia el límite corticomedular, el proceso se revierte (es decir, la sangre hiperosmótica pierde sal hacia el intersticio y recibe agua desde él). Este intercambio de contracorriente pasivo de agua y sal entre la sangre y el intersticio ocurre *sin gasto energético* de las células endoteliales. La energía que conduce este sistema es la misma energía que conduce el sistema multiplicador, es decir, el movimiento de Na^+ y Cl^- fuera de las células de la rama ascendente del asa de Henle, que es impermeable al agua. En la figura 20-23 se ilustran el sistema intercambiador de contracorriente y otros movimientos de las moléculas en diferentes partes de la nefrona.



IRRIGACIÓN SANGUÍNEA

Algunos aspectos de la **irrigación sanguínea del riñón se** han descrito en relación con las funciones específicas (es decir, filtración glomerular, control de la presión arterial e intercam-

FIGURA 20-23 ▲ Diagrama que ilustra la entrada y salida de sustancias de la nefrona y del sistema colector. Los *símbolos* indican el modo de transporte así como los transportadores dependientes de moléculas específicas que actúan sobre la nefrona y los conductos colectores (como se señala en las referencias).

bio de contracorriente). Sin embargo, aún no se ha brindado una descripción general de la irrigación sanguínea renal.

Cada riñón recibe una rama grande de la aorta abdominal denominada **arteria renal**. La arteria renal se ramifica dentro del seno renal y emite **arterias interlobulares** hacia el parénquima del riñón (fig. 20-24). Estas arterias transcurren entre las pirámides hasta la corteza y después se curvan para seguir un trayecto arqueado a lo largo de la base de la pirámide entre la médula y la corteza. Por consiguiente, las arterias interlobulares se denominan **arterias arcuatas**.

Las **arterias interlobulillares** son ramificaciones de las arterias arcuatas y ascienden a través de la corteza hacia la cápsula. Si bien los límites entre los lobulillos no están definidos, las arterias interlobulillares, cuando están incluídas en un corte perpendicular al vaso, se ubican a mitad de camino entre rayos medulares contiguos que están en el laberinto cortical. A medida que atraviesan la corteza hacia la cápsula, las arterias interlobulillares emiten ramas denominadas **arteriolas aferentes**, una hacia cada glomérulo. Una arteriola aferente individual puede originarse directamente de la arteria interlobulillar, o un tronco común derivado de ella puede ramificarse para formar varias arteriolas aferentes. Algunas arterias interlobulillares terminan cerca de la periferia de la corteza, mientras otras ingresan a la cápsula renal para proveerle su irrigación.

Las arteriolas aferentes dan origen a los capilares que forman el glomérulo. Los capilares glomerulares se reúnen para formar una arteriola eferente que, a su vez, da origen a una segunda red de capilares denominados **capilares peritubulares**. La distribución de estos capilares difiere según provengan de un glomérulo cortical o de un glomérulo yuxtamedular.

- Las **arteriolas eferentes de los glomérulos corticales** dan origen a una red capilar peritubular que rodea a los túbulos uriníferos locales (fig. 20-24).
- Las **arteriolas eferentes de los glomérulos yuxtamedulares** descienden hacia el interior de la médula a lo largo del asa de Henle y se subdividen en vasos más pequeños que continúan hacia el vértice de la pirámide, pero describen asas a diversas alturas para retornar en forma de vasos rectos hacia la base de la pirámide (v. fig. 20-24). De ese modo, las arteriolas eferentes desde los glomérulos yuxtamedulares dan origen a los **vasos rectos descendentes**, los que junto con los **vasos rectos ascendentes** participan en el sistema intercambiador de contracorriente. Drenan a través de la red capilar medular peritubular en las venas arcuatas. Estos vasos se describen en la explicación del sistema intercambiador de contracorriente (pág. 838).

En general, el flujo venoso en el riñón sigue un trayecto inverso al flujo arterial y las venas transcurren paralelas a las arterias correspondientes (v. fig. 20-24). Por consiguiente,

- Los **capilares corticales peritubulares** drenan en las **venas interlobulillares**, las que a su vez drenan en las venas arcuatas, las venas interlobulares y la vena renal.
- La **red vascular medular** drena en las **venas arcuatas** y así sucesivamente.
- Los **capilares peritubulares** cercanos a la superficie renal y los **capilares de la cápsula** drenan en las **venas estrelladas** (llamadas así debido a su patrón de distribución cuando se observan desde la superficie renal), las que drenan en las **venas interlobulillares** y así sucesivamente.

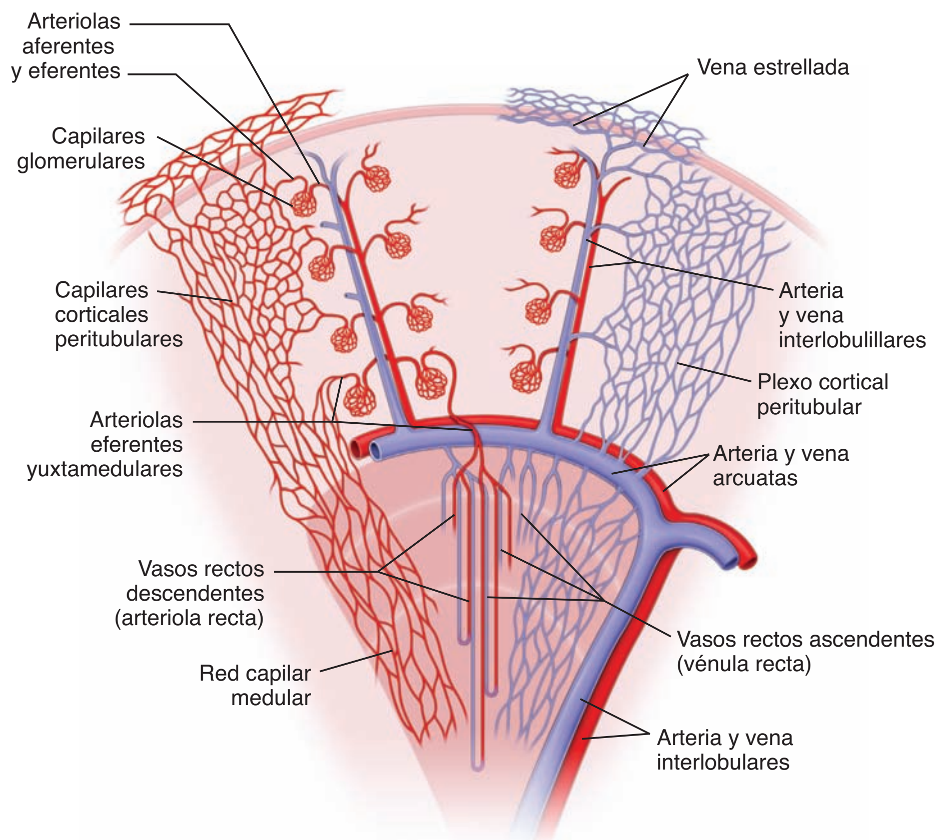


FIGURA 20-24 ▲ Representación esquemática de la irrigación sanguínea renal. La arteria renal da origen a las arterias interlobulares que se ramifican en arterias arcuatas en el límite entre la médula y la corteza. Las arterias interlobulillares se ramifican desde las arterias arcuatas y transcurren hacia la cápsula renal y en su trayecto emiten las arteriolas aferentes que contribuyen con los capilares glomerulares. Los glomérulos en la parte externa de la corteza envían arteriolas eferentes hacia los capilares corticales peritubulares que rodean los túbulos en la corteza. Los glomérulos cercanos a la médula, es decir, los glomérulos yuxtamedulares, envían arteriolas eferentes casi completamente a la red medular de capilares que contiene los vasos rectos descendentes. La sangre regresa desde la médula por los vasos rectos ascendentes y la red de capilares a través de las venas que entran en las venas arcuatas. Las venas estrelladas cercana a la cápsula desembocan en la red capsular y el plexo peritubular cortical desemboca en las venas interlobulillares y arcuatas.



VASOS LINFÁTICOS

Los riñones contienen dos redes principales de vasos linfáticos. Estas redes suelen no ser visibles en cortes histológicos de rutina pero pueden demostrarse por métodos experimentales. Una red está ubicada en las regiones exteriores de la corteza y drena en vasos linfáticos mayores que hay en la cápsula. La otra red es más profunda dentro del parénquima del riñón y desemboca en los vasos linfáticos grandes en el seno renal. Existen numerosas anastomosis entre las dos redes linfáticas.



INERVACIÓN

Las fibras que forman el **plexo renal** derivan, en su mayor parte, de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Causan la contracción del músculo liso vascular y la consecuente vasoconstricción.

- La constricción de las arteriolas aferentes a los glomérulos reduce la velocidad de filtración y disminuye la producción de orina.
- La constricción de las arteriolas eferentes de los glomérulos incrementa la velocidad de filtración y aumenta la producción de orina.
- La pérdida de inervación simpática conduce al incremento de la producción urinaria total.

Sin embargo, es obvio que la inervación extrínseca no es necesaria para la función renal normal. Si bien las fibras nerviosas en el riñón se seccionan durante el trasplante renal, los riñones trasplantados después funcionan con normalidad.



URÉTER, VEJIGA URINARIA Y URETRA

Todas las vías urinarias, excepto la uretra, presentan la misma organización general.

Al abandonar los conductos colectores en el **área cribosa**, la orina ingresa a una serie de estructuras que no la modifican pero que se especializan en almacenarla y conducirla hacia el exterior del cuerpo. La orina fluye en forma secuencial a un **cáliz menor**, un **cáliz mayor** y la **pelvis renal** y abandona cada riñón a través del **uréter** hacia la **vejiga urinaria**, donde se almacena. Por último, la orina se elimina a través de la uretra.

Todos los conductos de excreción de la orina, excepto la uretra, tienen la misma organización general, a saber: una mucosa (revestida por epitelio de transición), una muscular y una adventicia (o, en algunas regiones, una serosa).

El epitelio de transición tapiza los cálices, los uréteres, la vejiga y el segmento inicial de la uretra.

El **epitelio de transición (urotelio)** tapiza la vía urinaria que se inicia en el riñón y forma la interfaz entre el espacio urinario y los vasos sanguíneos, nervios, tejido conjuntivo y células de músculo liso subyacentes (fig. 20-25 y 20-26). Este epitelio estratificado es esencialmente impermeable a las sales y al agua. Las células en el epitelio de transición están compuestas por al menos tres capas:

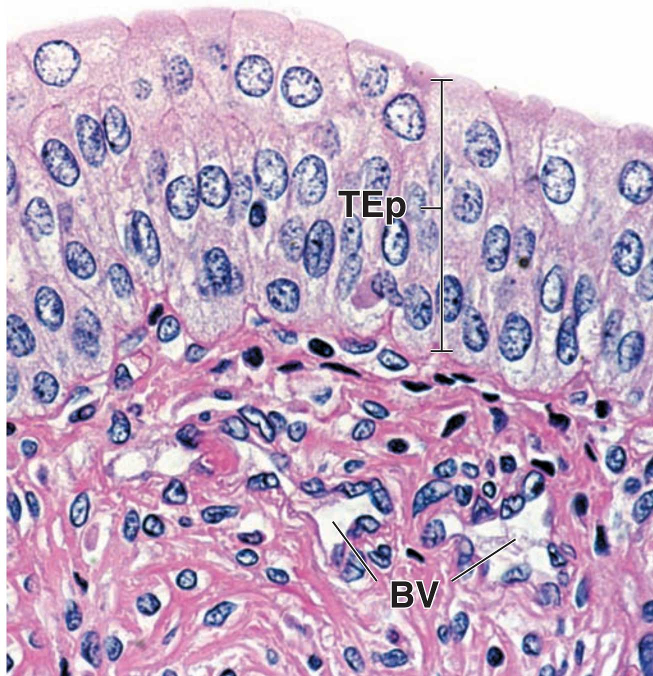


FIGURA 20-25 ▲ **Fotomicrografía del epitelio de transición (urotelio).** En este corte teñido con H&E se ve el espesor de 4 a 5 capas celulares del epitelio de transición en un uréter relajado. Las células superficiales exhiben un perfil redondeado o en cúpula. El tejido conjuntivo (lámina propia) que hay debajo del epitelio (*TEp*) es bastante celular y contiene cierta cantidad de linfocitos. Los vasos sanguíneos (*BV*) también son abundantes en esta región. 450 ×.

- La **capa superficial** contiene células poliédricas grandes, mononucleares o multinucleadas (de 25 μm a 250 μm de diámetro) que sobresalen dentro de la luz. Con frecuencia se describen como **células en cúpula** o **células sombrilla** debido a la curvatura de su superficie apical (v. fig. 20-26). La forma de estas células epiteliales depende de la acumulación de orina de la vía urinaria. Por ejemplo, en una vejiga urinaria vacía, las células en cúpula son más bien cuboides; sin embargo, cuando la vejiga se llena, las células están muy estiradas y se ven desplegadas y aplanadas. Los bordes de las células exhiben crestas, que están formadas por las interdigitaciones de las membranas apicales de las células contiguas. Estas interdigitaciones se parecen a una cremallera cerrada y contribuyen a la barrera paracelular de alta resistencia que refuerza las uniones herméticas.
- La **capa celular intermedia** contiene células con forma de pera que están conectadas entre sí y células en cúpula suprayacentes por desmosomas. El espesor de esta capa varía según el estado de expansión de la vía urinaria; en los seres humanos puede alcanzar hasta cinco capas de espesor. Cuando una célula en cúpula suprayacente desaparece, la población de células intermedias se diferencia y reemplaza la célula superficial perdida con rapidez.
- La **capa celular basal** consiste en pequeñas células que poseen un solo núcleo que se localiza en la membrana basal. Esta capa contiene células madre del urotelio.

El epitelio comienza en los cálices menores como dos capas celulares y aumenta a cuatro o cinco capas celulares en el uréter y a seis o más en la vejiga vacía. Sin embargo, cuando la vejiga se distiende, sólo se observan tres capas (v. fig. 20-26).

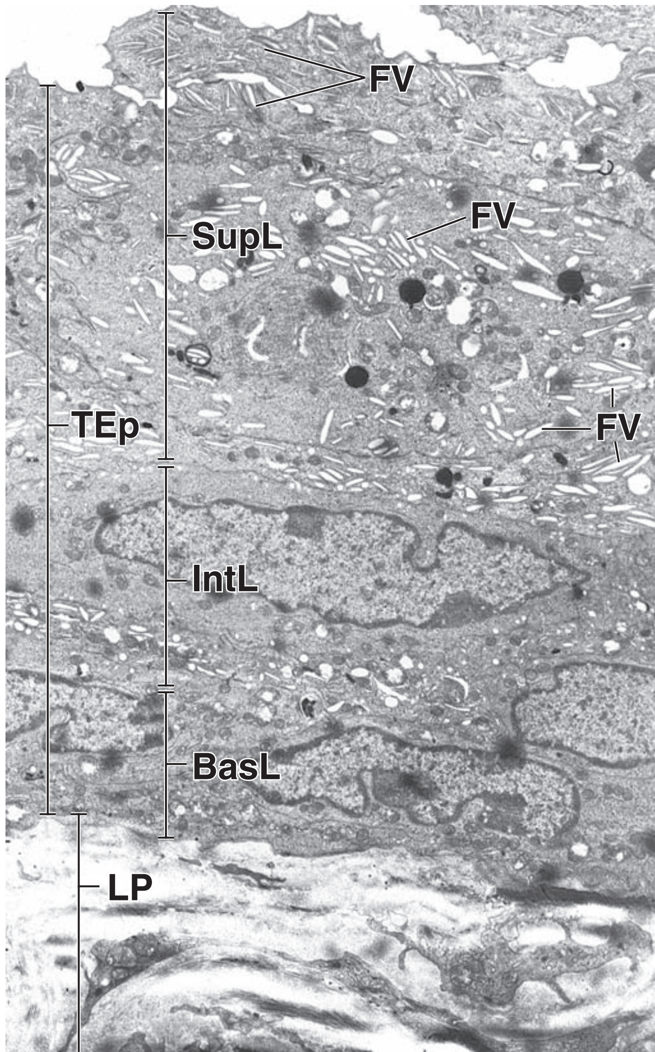


FIGURA 20-26 ▲ Fotomicrografía electrónica de transmisión del epitelio de la vejiga urinaria. La membrana mucosa de la vejiga urinaria está compuesta por epitelio de transición (*TEp*) con una lámina propia (*LP*) subyacente. La capa superficial (*SupL*) contiene células en cúpula con vesículas fusiformes singulares (*FV*), que son visibles aquí con aumento relativamente escaso. En la figura 20-27 se observan con más aumento. La capa intermedia (*IntL*) de espesor variable contiene células que pueden diferenciarse y reemplazar las células en cúpula perdidas. La capa basal (*BasL*) contiene células madre del epitelio de transición. 5 000 ×.

Este cambio es un reflejo de la capacidad de las células para adaptarse a la distensión. Las células en la vejiga distendida, en particular las grandes células en cúpula superficiales se aplanan y las de las capas intermedias se deslizan una sobre otra para adaptarse a la superficie en expansión. A medida que las células individuales se reorganizan en la vejiga distendida, el aspecto resultante corresponde a las tres capas "verdaderas".

La superficie luminal del epitelio de transición está cubierta por placas uroteliales rígidas que contienen uroplaquinas proteicas cristalinas, que desempeñan un papel importante en la barrera de permeabilidad.

Con el MET, en la pared de una vejiga urinaria no distendida se observa la **membrana plasmática** apical de las células en cúpula, con un aspecto singular en forma de vieira. La mayor parte de la membrana plasmática apical está cubierta por **placas uroteliales** cóncavas, de aspecto rígido, separadas por estrechas **regiones bisagras** intermedias (fig. 20-27). En los cortes transversales, la hojuela externa de la bicapa lipídica tiene el doble del espesor de la hojuela interna; de ese modo, la región de la placa urotelial aparece asimétrica, de allí el nombre de **unidad de membrana asimétrica (AUM)**. La hojuela externa más gruesa de la placa urotelial contiene una estructura cristalina de partículas proteicas de 16 nm dispuestas en forma hexagonal que está compuesta por una familia de cinco proteínas transmembrana denominadas **uroplaquinas** (UPIa, UPIb, UPII, UPIIIa y UPIIIb; fig. 20-28). La organización cristalina de las partículas de uroplaquinas hace que la placa se vuelva impermeable a las pequeñas moléculas (agua, urea y protones). Junto con las uniones herméticas, las placas uroteliales desarrollan un papel importante en

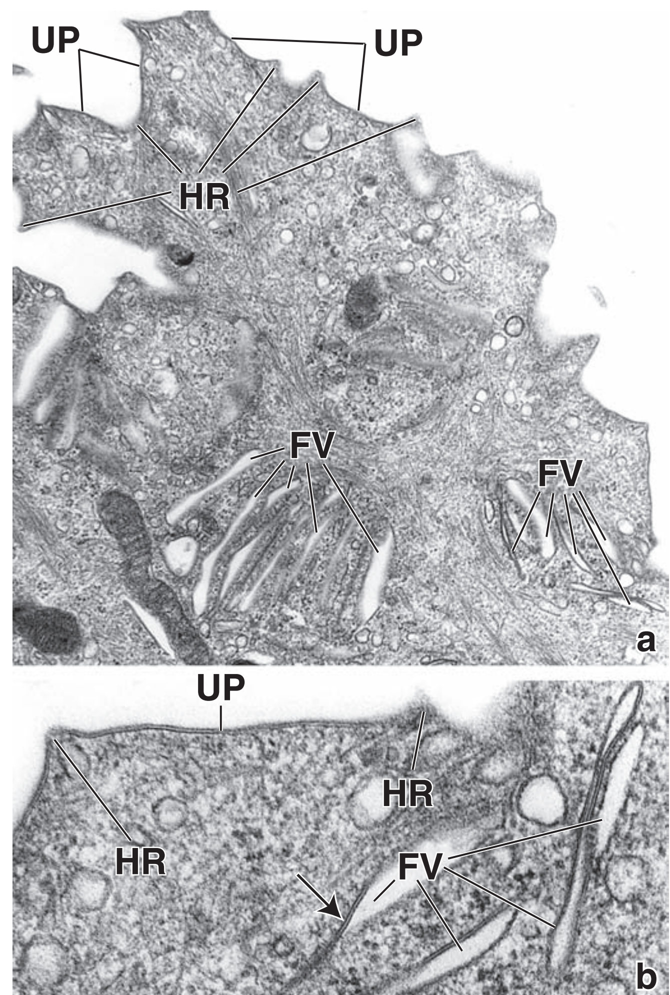


FIGURA 20-27 ▲ Fotomicrografía electrónica de transmisión de la porción apical de una célula en cúpula. a. El citoplasma posee vesículas pequeñas, filamentos y mitocondrias, pero la característica más distintivo de la célula son sus vesículas fusiformes (*FV*). Obsérvese que la membrana plasmática apical está cubierta por placas uroteliales cóncavas de apariencia rígida (*UP*) separadas por regiones bisagra estrechas intermedias (*HR*). 27 000 ×. **b.** Con más aumento se ve que la membrana que forma las vesículas fusiformes (*flecha*) es similar a la membrana plasmática apical de la placa urotelial (*UP*). Ambas membranas están engrosadas y conforman la unidad de membrana asimétrica (AUM) en la cual la hojuela externa de la bicapa lipídica es dos veces más gruesa que la hojuela interna. Las uroplaquinas, las proteínas especificas de la placa urotelial, se producen en el RER y después se transportan al aparato de Golgi, donde sufren oligomerización en partículas de 16 nm con el armado final de una estructura cristalina. La red *trans*-Golgi envuelve las AUM en las vesículas fusiformes para distribuirlas en la membrana celular apical. 60 000 ×.

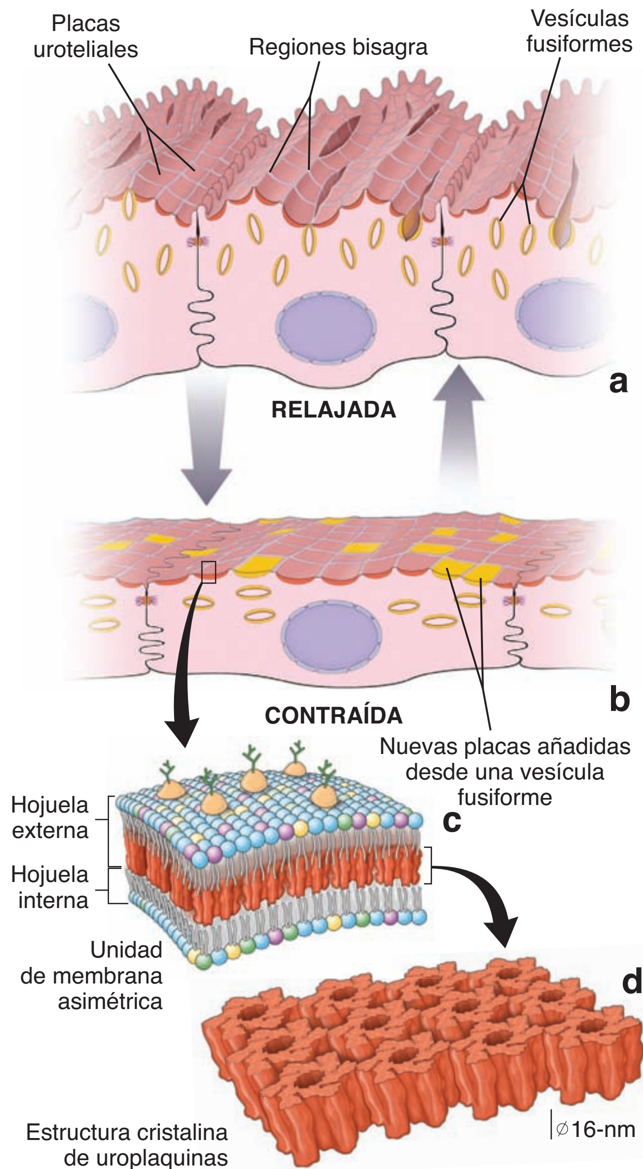


FIGURA 20-28 ▲ Diagramas de la superficie luminal de las células en cúpula. a. Este dibujo representa una superficie luminal de células en cúpula en una vejiga relajada. Obsérvese que la membrana plasmática apical de cada célula está cubierta por placas uroteliales cóncavas con crestas que están separadas por regiones bisagra estrechas intermedias. Las vesículas fusiformes (*en diferente color*) que contienen membranas de placa adicionales se acumulan en la parte superior de la célula. La mayoría de ellas está orientada en sentido vertical y algunas están unidas a las regiones bisagra en la membrana celular apical. **b.** Este diagrama representa la misma célula del diagrama de arriba como aparecería en una vejiga distendida. Obsérvense las placas adicionales que fueron añadidas a la superficie desde las vesículas fusiformes. El resto de las vesículas en esta ilustración son visibles en una posición más horizontal. **c.** La placa urotelial en un corte transversal exhibe características de la unidad de membrana asimétrica (AUM) en la cual la hojuela externa de la bicapa lipídica es dos veces más gruesa que la hojuela interna. La AUM está presente en las placas uroteliales y en las vesículas fusiformes. **d.** La hojuela externa más gruesa de la placa urotelial contiene una estructura cristalina de proteínas de 16 nm de diámetro dispuestas en forma hexagonal que están compuestas por la familia de proteínas transmembrana llamadas uroplaquinas.

la barrera de permeabilidad urotelial. Las áreas bisagras de la membrana plasmática contienen todas las otras proteínas no plaquetarias que normalmente se hallan en la región celular apical, como los receptores y los conductos. Alrededor del 85% de las **infecciones de las vías urinarias** son causadas por la **bacteria uropatógena** *escherichia coli*, que coloniza el epitelio de transición. La adhesión inicial al epitelio permite que la bacteria logre afianzarse en la superficie epitelial, lo que impide que sea eliminada durante la micción. Esta unión es mediada por las **adhesinas FimH** ubicadas en el extremo del aparato de adhesión filamentoso de la *E. coli*, que interactúa con las **uroplaquinas** en la unidad de membrana asimétrica de las placas uroteliales. Además, la interacción con uroplaquinas desencadena una cascada de fenómenos que conducen a la invasión bacteriana de las células del epitelio de transición.

El epitelio de transición mantiene una barrera de permeabilidad urotelial a pesar de los cambios dinámicos en la pared de la vejiga urinaria y otros órganos que contienen orina.

A medida que la vejiga u otros órganos que contienen orina se distienden, la superficie plegada de la mucosa se estira y expande. Las células en cúpula también sufren cambios en su membrana apical que están asociados con la presencia de **vesículas fusiformes**. Cuando se observan con el MET, las vesículas fusiformes están orientadas en forma perpendicular y posicionadas muy próximas a la membrana plasmática apical. Éstas están formadas por **unidad de membranas asimétricas** similares a aquellas en las placas uroteliales. En respuesta a la distensión de la vejiga, la membrana apical se expande como un resultado de la exocitosis de las vesículas fusiformes que se convierten en parte de la superficie celular (v. fig. 20-28). La mayoría de las vesículas fusiformes se fusionan en las regiones bisagras a la superficie celular apical, mientras que el resto de las vesículas asume una posición más paralela en relación con la membrana apical. Durante la micción, el proceso se revierte a medida que la membrana apical añadida se recupera por endocitosis y la membrana apical de las células en cúpula se acorta.

El músculo liso de las vías urinarias está organizado en haces.

En toda la vía urinaria bajo el urotelio hay una lámina propia de colágeno denso. Las paredes carecen de muscular de la mucosa y de submucosa. En las porciones tubulares (uréteres y uretra), suele haber dos capas de **músculo liso** bajo la lámina propia:

- **Capa longitudinal**, el estrato interno que se organiza con un patrón que describe una espiral muy abierta
- **Capa circular**, el estrato externo que está dispuesto con un patrón que describe una espiral apretada

Cabe destacar que esta disposición del músculo liso es opuesta a la de la muscular externa del tubo digestivo. El músculo liso de las vías urinarias está mezclado con tejido conjuntivo, de modo que forma haces paralelos en lugar de láminas musculares puras. Las contracciones peristálticas del músculo liso impulsan la orina desde los cálices menores a través del uréter hasta la vejiga.

Uréteres

Cada **uréter** conduce la orina desde la pelvis renal hacia la vejiga urinaria y tiene alrededor de 24 a 34 cm de longitud. La parte distal del uréter ingresa en la vejiga urinaria y sigue un trayecto oblicuo a través de la pared vesical. El **epitelio de transición (urotelio)** tapiza la superficie luminal de la pared del uréter. El resto de la pared está compuesto por músculo liso y tejido conjuntivo. El músculo liso está dispuesto

en tres capas: una capa longitudinal interna, una capa circular media y una capa longitudinal externa (lámina 78, pág. 794). Sin embargo, la capa longitudinal externa está presente sólo en el extremo distal del uréter. A menudo, el uréter está incluido en el tejido adiposo retroperitoneal. El tejido adiposo, los vasos y los nervios forman la adventicia del uréter.

A medida que la vejiga se distiende por la acumulación la orina, los orificios de los uréteres se comprimen, lo cual reduce la posibilidad de que haya reflujo de orina hacia los uréteres. La contracción del músculo liso de la pared de la vejiga también comprime los orificios de desembocadura de los uréteres en la vejiga. Esta acción contribuye a prevenir la diseminación de infecciones desde la vejiga y la uretra, que son sitios frecuentes de infección crónica (en particular en las mujeres), hacia los riñones.

En la porción terminal de los uréteres, hay una capa gruesa externa de músculo longitudinal además de las dos ya mencionadas, en particular en el segmento ureteral que atraviesa la pared de la vejiga. La mayoría de las descripciones de la musculatura vesical indica que esta capa longitudinal continúa dentro de la pared de la vejiga para formar un componente principal de ella. El músculo liso de la vejiga, sin embargo, no se encuentra tan claramente separado en capas bien definidas.

Vejiga urinaria

La **vejiga urinaria** es un reservorio distensible para la orina, ubicado en la pelvis por detrás de la sínfisis del pubis; su tamaño y su forma cambian a medida que se llena. Tiene tres orificios, dos para los uréteres **(orificios ureterales)** y uno para la uretra **(orificio interno de la uretra)**. La región triangular definida por estos tres orificios, el **trígono**, es bastante lisa y tienen un espesor constante, mientras que el resto de la pared vesical es grueso y con pliegues cuando la vejiga está vacía y es delgado y liso cuando la vejiga está distendida. Estas diferencias son un reflejo de los orígenes embriológicos del trígono y del resto de la pared vesical: el trígono deriva de los conductos mesonéfricos embrionarios y la porción principal de la pared se origina en la cloaca.

El músculo liso de la pared vesical forma el **músculo detrusor**. Hacia el orifico de la uretra, las fibras musculares forman el **esfínter uretral interno** involuntario, que es un anillo muscular ubicado alrededor del orificio de la uretra. Los fascículos musculares lisos del músculo detrusor están dispuestos en forma menos regular que los de las porciones tubulares de las vías urinarias y, por consiguiente, los haces musculares y colágenos se mezclan en forma aleatoria (lámina 79, pág. 796). La contracción del músculo detrusor de la vejiga comprime todo el órgano y expulsa la orina hacia la uretra.

La **vejiga está inervada** por las divisiones simpáticas y parasimpáticas del sistema nervioso autónomo:

- Las **fibras simpáticas** forman un plexo en la adventicia de la pared vesical. Es probable que estas fibras inerven los vasos sanguíneos de la pared.
- Las **fibras parasimpáticas** se originan de los segmentos S2 a S4 de la médula espinal y transcurren con los nervios esplácnicos pélvicos hacia la vejiga. Finalizan en ganglios terminales entre los haces musculares y la adventicia y son las fibras eferentes del **reflejo de la micción**.
- Las **fibras sensitivas** que van desde la vejiga hasta la porción sacra de la médula espinal son las fibras aferentes del reflejo de la micción.

Uretra

La **uretra** es el tubo fibromuscular que transporta orina desde la vejiga urinaria hasta el exterior a través del **orificio externo de la uretra**. El tamaño, la estructura y las funciones de la uretra son diferentes en varones y mujeres.

En el varón, la uretra funciona como segmento terminal tanto de la vía urinaria como de la vía espermática. Tiene unos 20 cm de longitud y presenta tres porciones bien definidas:

- La **uretra prostática** se extiende entre 3 cm y 4 cm desde el cuello de la vejiga a través de la glándula prostática (v. pág. 850). Está tapizada por epitelio de transición (urotelio). Los conductos eyaculatorios del sistema genital desembocan en la pared posterior del segmento y muchos conductos prostáticos pequeños también desembocan ahí.
- La **uretra membranosa** se extiende por alrededor de 1 cm desde el vértice de la glándula prostática hasta el bulbo del pene. Atraviesa el **espacio perineal profundo** del piso de la pelvis a medida que ingresa en el periné. El músculo esquelético del espacio perineal profundo que rodea la uretra membranosa forma el **esfínter externo (voluntario) de la uretra**. El epitelio de transición termina en la uretra membranosa. Este segmento está revestido con un epitelio estratificado o seudocilíndrico estratificado que se parece más al epitelio de las vías espermáticas que al epitelio de las porciones más proximales de las vías urinarias.
- La **uretra esponjosa (peniana)** se extiende por unos 15 cm a través de toda la longitud del pene y se abre a la superficie corporal a la altura del **glande**. La uretra peniana está rodeada por el **cuerpo esponjoso** a medida que atraviesa la longitud del pene. Está revestida por epitelio seudocilíndrico estratificado excepto en su extremo distal, donde está tapizada por epitelio estratificado plano que se continúa con la piel del pene. En la uretra peniana desembocan los **conductos de las glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper)** y de las **glándulas uretrales (glándulas de Littré)** secretoras de moco.

En la mujer, la uretra es corta, mide entre 3 cm y 5 cm de longitud desde la vejiga hasta el vestíbulo de la vagina, donde normalmente termina justo detrás del clítoris. La mucosa se describe tradicionalmente con pliegues longitudinales. Al igual que en la uretra masculina, al principio el revestimiento es epitelio de transición, una continuación del epitelio vesical, pero cambia a epitelio estratificado plano antes de su terminación. Algunos investigadores han informado la presencia de epitelio cilíndrico estratificado y epitelio seudocilíndrico estratificado en la porción media de la uretra femenina.

Una gran cantidad de glándulas uretrales pequeñas, en particular en la parte proximal de la uretra, vierten sus secreciones hacia la luz de la uretra. Otras glándulas, las **glándulas parauretrales**, que son homólogas de la glándula prostática en el hombre, envían su secreción a los **conductos parauretrales** comunes. Estos conductos desembocan en cada lado del orificio uretral externo. Las glándulas producen una secreción alcalina. La lámina propia es una capa de tejido conjuntivo muy vascularizada que se parece al cuerpo esponjoso masculino. En el sitio en el que la uretra perfora el diafragma urogenital (parte membranosa de la uretra), el músculo estriado de esta estructura forma el esfínter externo (voluntario) de la uretra.



Puntos esenciales

Sistema urinario

GENERALIDADES DEL SISTEMA URINARIO

- El **sistema urinario** comprende los riñones, los uréteres, la vejiga y la uretra.
- Las funciones esenciales de los riñones incluyen la **homeostasis** a través del control del equilibrio de electrolitos y agua, el pH plasmático, la osmolalidad del tejido y la presión arterial; la **filtración** y **excreción** de productos metabólicos de desecho y las **actividades endocrinas** como la secreción de hormonas para regular la eritropoyesis de la médula ósea (eritropoyetina), la presión arterial (renina) y el metabolismo del Ca^{2+} (activación de la vitamina D).

ESTRUCTURA GENERAL DEL RIÑÓN

- Cada riñón está rodeado por una **cápsula** de tejido conjuntivo y contiene una **corteza** externa y una **médula** interna dividida en 8 a 12 **pirámides** renales. La corteza se extiende hacia la médula para formar las **columnas renales** que separan las pirámides renales entre sí.
- La **corteza** se caracteriza por corpúsculos renales y sus **túbulos rectos** y **contorneados** asociados. La aglomeración de los túbulos rectos y los conductos colectores en la corteza forman los **rayos medulares**.
- Un **lóbulo** renal incluye la pirámide renal y su tejido cortical asociado.
- La base de cada **pirámide** renal enfrenta la corteza y la porción apical (**papila**) se proyecta hacia el cáliz menor, una rama del **cáliz mayor** que, a su vez, es una división de la pelvis renal.
- A la altura del **hilio**, la pelvis renal se extiende hacia el uréter que transporta la orina hacia la vejiga urinaria.
- Cada riñón recibe sangre de la **arteria renal**, la cual se ramifica en las **arterias interlobulares** (que transcurren entre las pirámides) que después se curvan para seguir un trayecto arqueado a lo largo de la base de la pirámide (**arterias arcuatas**) y se ramifican una vez más en **arterias interlobulillares** que irrigan la corteza.
- En la corteza, la arteria interlobulillar emite las **arteriolas aferentes** (una a cada glomérulo), lo que da origen a los capilares que forman el glomérulo. Los capilares glomerulares se reúnen para formar una sola **arteriola eferente** que, a su vez, da origen a una segunda red de capilares, los **capilares peritubulares**.
- Algunos de los capilares peritubulares forman asas largas denominadas **vasos rectos**, que acompañan los segmentos delgados de las nefronas.
- Los capilares peritubulares desembocan en las **venas interlobulillares**, las que a su vez drenan en las **venas arcuatas**, las **venas interlobulares** y la **vena renal**.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LAS NEFRONAS

- La **nefrona** es la unidad estructural y funcional del riñón. Está compuesta por el **corpúsculo renal** y una parte tubular larga que incluye un segmento grueso proximal (**túbulo contorneado proximal** y **túbulo recto proximal**), un segmento delgado (parte delgada del **asa de Henle**) y un segmento grueso distal (**túbulo recto distal** y **túbulo contorneado distal**). El túbulo contorneado distal se comunica con el **túbulo conector** que se abre en la papila renal.
- El **corpúsculo renal** contiene el **glomérulo** que está rodeado por una doble capa de la **cápsula de Bowman**.
- El **aparato de filtración** del riñón está compuesto por el **endotelio glomerular**, la **membrana basal glomerular (MBG)** y los **podocitos** de la cápsula de Bowman.
- La **MBG** cargada en forma negativa, que contiene colágenos tipo IV y XVIII, sialoglucoproteínas, glucoproteínas no colágenas, proteoglucanos y glucosaminoglicanos, actúa como una barrera física y un filtro iónico selectivo.
- Los **podocitos** extienden sus evaginaciones alrededor de los capilares y emiten numerosas evaginaciones secundarias denominadas **pedicelos (evaginaciones pédicas)**, que se interdigitan con otras de los podocitos vecinos. Los espacios entre las evaginaciones pédicas interdigitadas forman las **ranuras de filtración** que están cubiertas por el **diafragma de la ranura de filtración**.

- La MBG del corpúsculo renal es compartida por varios capilares para crear un espacio para las **células mesangiales** y su matriz extracelular.
- Las células mesangiales participan en la fagocitosis y la endocitosis de residuos atrapados en las ranuras de filtración, la secreción de las sustancias paracrinas, el apoyo estructural para los podocitos y la modulación de la distención glomerular.
- El **aparato yuxtaglomerular** comprende la **mácula densa** (vigila la concentración de Na^+ en el líquido tubular), las **células yuxtaglomerulares** (secretan renina) y las **células mesangiales extraglomerulares.** Regula la presión arterial mediante la activación del **sistema renina–angiotensina–aldosterona (RAAS)**.

FUNCIÓN TUBULAR RENAL

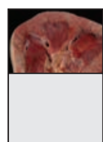
- El **ultrafiltrado glomerular** de la cápsula de Bowman atraviesa una serie de túbulos y de conductos colectores tapizados por células epiteliales que secretan y absorben varias sustancias para producir la orina definitiva.
- El **túbulo contorneado proximal** recibe el ultrafiltrado glomerular de la cápsula de Bowman. Este túbulo es el sitio inicial y principal para la **reabsorción** de glucosa, aminoácidos, polipéptidos, agua y electrolitos.
- La reabsorción del ultrafiltrado continúa a medida que fluye desde el túbulo contorneado proximal hacia el **túbulo recto proximal** (la rama gruesa descendente del asa de Henle) que desciende hacia la médula.
- El **asa de Henle**, con la rama descendente (muy permeable al agua) y la rama ascendente (muy permeable al Na^+ y al Cl^-), concentra el ultrafiltrado.
- El **túbulo recto distal** (rama gruesa ascendente) asciende de regreso a la corteza para alcanzar la proximidad del corpúsculo renal, donde hace contacto con la arteriola aferente. En esta región, las células epiteliales del túbulo forman la **mácula densa**.
- El **túbulo contorneado distal** se vacía en el **conducto colector cortical** que está en el rayo medular. Éstos equilibran la concentración de Na^+ y K^+ en el ultrafiltrado.
- El **conducto colector** medular está revestido por células cúbicas, con una transición a células cilíndricas a medida que el conducto incrementa su tamaño. Los conductos colectores poseen **acuaporinas** y **conductos acuosos regulados por la hormona antidiurética (ADH)** que regulan la reabsorción de agua.
- Los **conductos colectores** se abren en la papila renal, y el ultrafiltrado modificado, ahora denominado **orina**, fluye en forma secuencial a través de las vías urinarias.

URÉTER, VEJIGA URINARIA Y URETRA

- Todas las vías urinarias, excepto la uretra, presentan la misma organización general: Están tapizadas por una mucosa que contiene **epitelio de transición (urotelio)** y poseen una capa de músculo liso y una adventicia de tejido conjuntivo (o serosa).
- El **epitelio de transición** es un epitelio estratificado especializado con **células en cúpula (sombrilla)** grandes, que sobresalen dentro de la luz.
- Las células en cúpula poseen una membrana apical modificada que contiene **placas** y **vesículas fusiformes** que acomodan el exceso invaginado de la membrana plasmática que es necesario para extender la superficie apical cuando el órgano se estira.
- El **uréter** conduce la orina desde la pelvis renal hacia la vejiga urinaria. Está revestido por epitelio de transición, músculo liso subyacente dispuesto en tres capas bien definidas y una adventicia de tejido conjuntivo.
- La **vejiga urinaria** también está revestida por epitelio de transición y posee muchos pliegues mucosos, excepto en la región del **trígono**. Su pared muscular es gruesa y bien desarrollada y forma el **músculo detrusor**.
- La **uretra** transporta la orina desde la vejiga urinaria hasta el **orificio externo de la uretra**.
- La **uretra femenina** es corta y está revestida por epitelio de transición (mitad superior), epitelio seudocilíndrico estratificado (mitad inferior) y epitelio estratificado plano (antes de su terminación).
- La **uretra masculina** es mucho más larga que la uretra femenina y se divide en tres regiones: la **uretra prostática** (revestida por epitelio de transición), la **uretra membranosa** corta que perfora el esfínter externo de la uretra (revestida por epitelio estratificado o seudocilíndrico estratificado) y la **uretra esponjosa** larga (revestida por epitelio seudocilíndrico estratificado).

LÁMINA 74 Riñón I

El sistema urinario está compuesto por los dos **riñones**, que producen la orina; los dos **uréteres**, que conducen la orina desde los riñones hasta la **vejiga urinaria** y la **uretra**, que conduce la orina desde la vejiga hacia el exterior del organismo. Los riñones conservan líquidos y electrolitos del organismo y eliminan desechos metabólicos, como la urea, el ácido úrico, la creatinina y los productos de degradación de diferentes sustancias. Producen la **orina**, que inicialmente es un ultrafiltrado de la sangre modificado por la reabsorción selectiva y la secreción especifica de las células tubulares renales. Los riñones también funcionan como órganos endocrinos, producen **eritropoyetina**, un factor de crecimiento que regula la formación de eritrocitos y **renina**, una hormona que participa en el control de la tensión arterial y el volumen sanguíneo. Además, hidroxilan vitamina D, una prohormona esteroide, para producir su forma activa. Cada riñón es un órgano aplanado con forma de habichuela, que mide alrededor de 10 cm de largo, 6,5 cm de ancho (desde su borde convexo hasta su borde cóncavo) y 3 cm de espesor. En el borde medial cóncavo de cada riñón está el hilio, una región escotada a través del cual entran y salen vasos, nervios y vasos linfáticos. El segmento inicial del uréter, que está dilatado en forma de embudo y se llama **pelvis renal**, también abandona el riñón por el hilio. La superficie de corte de un riñón fresco hemiseccionado permite identificar dos regiones bien definidas: una **corteza**, la parte externa pardo rojiza, y una **médula**, una parte interna mucho más clara que se continúa con la pelvis renal. La corteza se caracteriza por los **corpúsculos renales** y sus túbulos, incluidos los túbulos contorneados y los túbulos rectos de la **nefrona**, los **conductos colectores corticales** y una extensa red vascular.



Riñón, ser humano, espécimen fresco, 3×.

Aquí se muestra un corte frontal a través de la corteza y la médula de un riñón fresco sin fijar obtenido de una autopsia. La **región hiliar** visible está compuesta por cálices menores (*blanco grisáceo*) rodeados por tejido adiposo de color *amarillo*. La parte externa del riñón presenta un aspecto *pardo rojizo*, que es la **corteza.** Se distingue con facilidad de la parte interna, la médula, que a su vez se subdivide en una porción externa *(OM)*, identificada aquí por la presencia de vasos sanguíneos rectos (*vasa recta*) *(VR)*, y una porción interna *(IM)*, que es más clara y de aspecto más homogéneo. La **médula** está compuesta por las pirámides renales, con la base frente a la corteza y el vértice en la forma de una papila *(P)* dirigida hacia el hilio. Las **pirámides** están separadas, a veces sólo en forma parcial, como se ve en esta fotografía, por sustancia cortical que recibe el nombre de **columnas renales** *(RC)*. La mayoría de la parte externa de la pirámide de la *izquierda* no ha quedado incluida en el plano de este corte. Las papilas son los extremos libres de las pirámides que se proyectan dentro del primero de una serie de grandes espacios colectores de orina conocidos como **cálices menores** *(MC)*; la superficie interna del cáliz es blanquecina. Los cálices menores desembocan en los **cálices mayores,** y a su vez, éstos desembocan en la **pelvis renal,** que conduce la orina hasta el uréter.

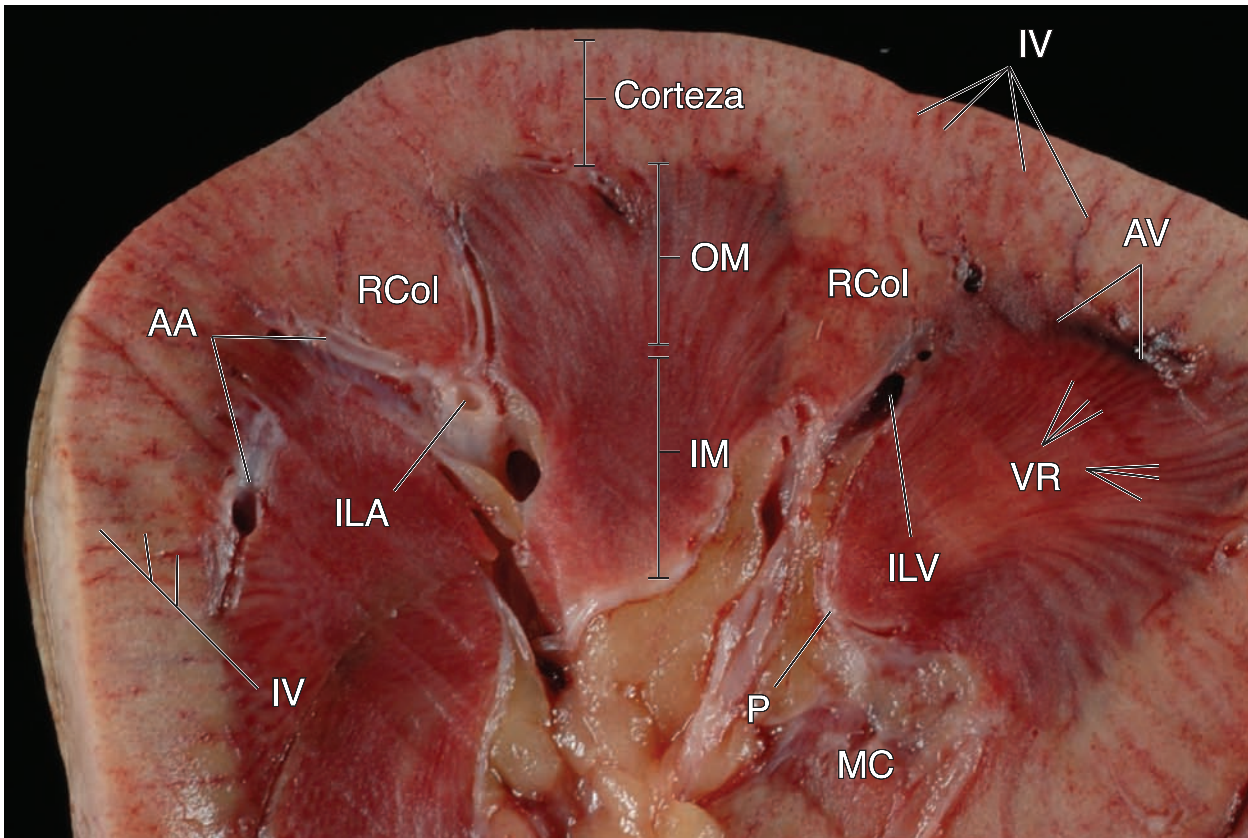
Una característica interesante en este corte de riñón es que la sangre ha quedado retenida en muchos de los vasos, lo cual permite la ubicación topográfica de varios vasos renales. Entre los vasos que pueden identificarse en la superficie de corte del riñón que se muestra aquí, están los vasos interlobulillares *(IV)* dentro de la corteza; las venas arcuatas *(AV)* y las arterias arcuatas *(AA)* en la base de las pirámides; las arterias interlobulares *(ILA)* y las venas interlobulares *(ILV)* entre las pirámides renales y, en la médula, los vasos que entran y salen de la red capilar de la pirámide. Estos últimos vasos, tanto arteriolas como vénulas, son relativamente rectos y en conjunto reciben el nombre de vasos rectos *(VR)*. (Espécimen gentileza del Dr. Eric A. Pfeifer.)



Corteza y médula, riñón, ser humano, H&E 20×.

Aquí se muestra un corte histológico que incluye la **corteza** y parte de la **médula**. En el límite entre estas dos estructuras (marcado en parte por la *línea de puntos)* se encuentran numerosos siluetas de arterias arcuatas *(AA)* y venas arcuatas *(AV)*. La característica más distintiva de la corteza renal, sin importar el plano de corte, es la presencia de los corpúsculos renales *(RC)*. Éstos son estructuras esferoidales compuestas por un glomérulo (ovillo vascular glomerular) rodeado por los epitelios visceral y parietal de la cápsula de Bowman. En la corteza también se observan grupos de túbulos que son más o menos rectos y con disposición radial desde la base de la médula (*flechas*); son los rayos medulares. En cambio, la médula presenta siluetas de estructuras tubulares que describen curvas suaves en la región medular externa y se tornan rectas en la región medular interna. La disposición de los túbulos (y de los vasos sanguíneos) le confiere a la superficie de corte de la pirámide un aspecto levemente estriado que también es obvio en la muestra macroscópica (v. fig. de arriba).

AA, arterias arcuatas
AV, venas arcuatas
ILA, arteria interlobular
ILV, vena interlobular
IM, médula interna
IV, vasos interlobulillares
MC, cáliz menor
OM, médula externa
P, papila
RCol, columna renal
RC, corpúsculos renales
VR, vasos rectos
flechas, rayos medulares
línea de puntos, límite entre la corteza y la médula


IV
Corteza
AV
OM
RCol
RCol
AA
IM
ILA
VR
ILV
IV
P
MC

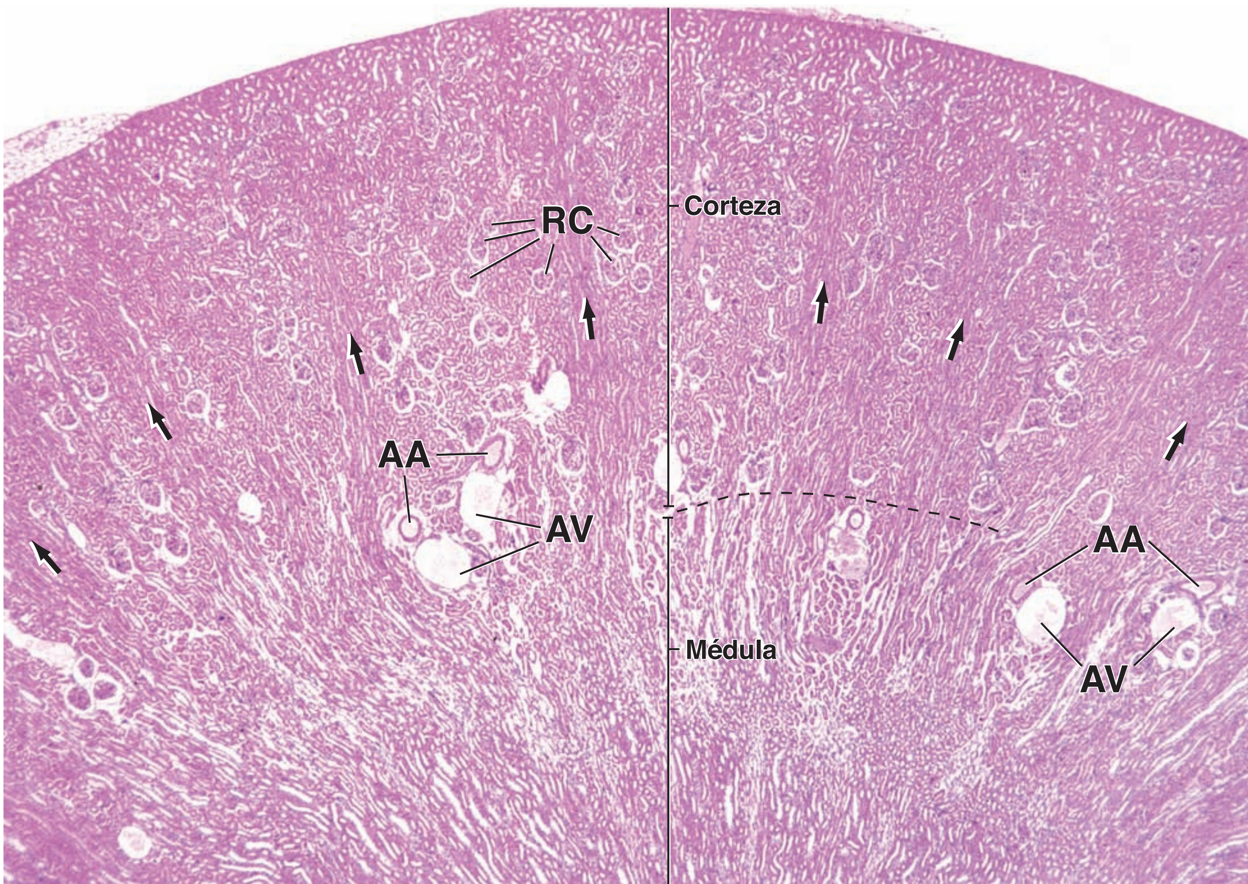
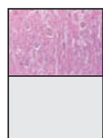

RC
Corteza
AA
AV
AA
Médula
AV

LÁMINA 75 Riñón II

La **nefrona** es la unidad funcional del riñón. En cada riñón humano hay alrededor de 2 millones de nefronas, que tienen a su cargo la producción de la orina y equivalen a la porción secretora de otras glándulas. Los **conductos colectores,** que realizan la concentración definitiva de la orina, son análogos de los conductos excretores de las glándulas exocrinas. La nefrona está formada por el **corpúsculo renal** y los **túbulos renales**. El corpúsculo renal está compuesto por el **glomérulo**, un ovillo de entre 10 y 20 asas capilares, rodeado por una estructura epitelial bilaminar caliciforme, la **cápsula renal o cápsula de Bowman**. Los capilares glomerulares reciben la sangre a la altura del polo vascular de la cápsula de Bowman desde una **arteriola aferente** y la envían a una **arteriola eferente** que abandona la cápsula de Bowman por el polo vascular y a continuación se ramifica para formar una nueva red capilar que irriga los túbulos renales. Por el polo opuesto de la cápsula de Bowman, el polo urinario, el filtrado abandona la cápsula renal. Las porciones tubulares de la nefrona son el **segmento grueso proximal** (compuesto por el **túbulo contorneado proximal** y el **túbulo recto proximal**), el **segmento delgado**, que constituye la **rama delgada del asa de Henle**, y el **segmento grueso distal**, compuesto por el **túbulo recto distal** y el **túbulo contorneado distal**. El asa de Henle es la porción de la nefrona con forma de U, que está compuesta por los segmentos gruesos rectas de los túbulos proximal y distal y el segmento delgado que hay entre ellos. El túbulo contorneado distal desemboca en el **conducto colector cortical** ya sea mediante el túbulo conector o el túbulo conector arqueado. La nefrona y el túbulo conector constituyen el **túbulo urinífero**.



Corteza, riñón, ser humano, H&E 60×.

La **corteza renal** puede dividirse en regiones a las que se denomina **laberinto cortical** *(CL)* y **rayos medulares** *(MR)*. El laberinto cortical contiene los **corpúsculos renales** *(RC)*, los que aparecen como estructuras esferoidales relativamente grandes. Alrededor de cada corpúsculo renal se encuentran los túbulos contorneados proximal y distal. Éstos también forman parte del laberinto cortical. Debido a su tortuosidad, los túbulos contorneados, en particular el proximal, presentan diferentes siluetas que en su mayoría son ovales o circulares; otras, más alargadas, tienen la forma de una J, de una C o incluso de una S. Los rayos medulares están compuestos por grupos de túbulos rectos orientados en la misma dirección y que parecen irradiarse desde la base de la pirámide. Cuando los rayos medulares son cortados en sentido longitudinal, como en esta figura, los túbulos presentan un contorno alargado. Los rayos medulares contienen túbulos rectos proximales (segmentos gruesos, rama descendente del asa de Henle), túbulos rectos distales (segmentos gruesos, ramas ascendentes del asa de Henle) y conductos colectores corticales.

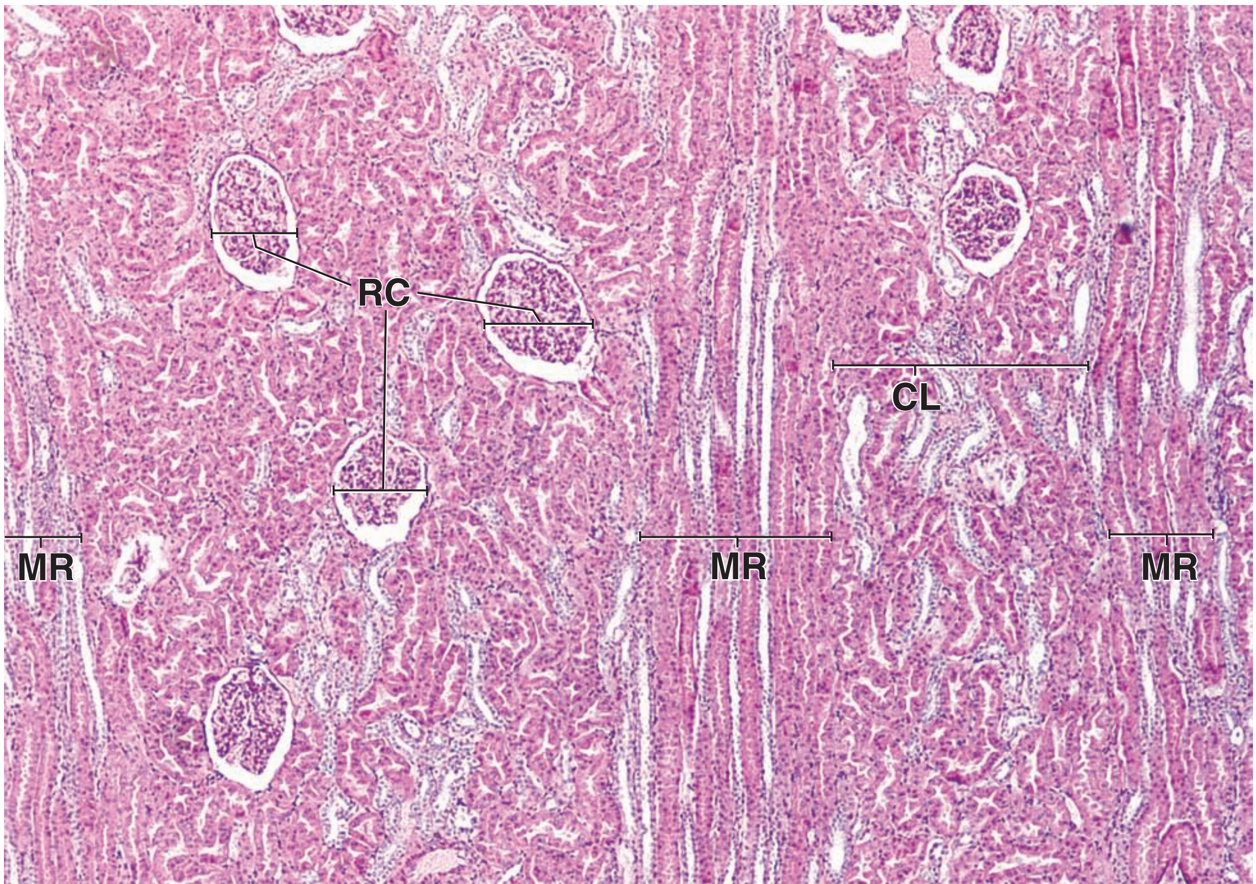


Corteza, riñón, ser humano, H&E 120×.

Esta fotomicrografía muestra otro aspecto de la **corteza renal** con mayor aumento, seccionado en un plano perpendicular al del corte de la figura de arriba. En la periferia de la fotomicrografía se ve el **laberinto cortical**, en el cual la mayoría de los túbulos exhiben un contorno redondeado u ovalado pero también algunos que son más alargados y curvos. El aspecto es el mismo que el de las regiones del laberinto cortical de la figura de arriba. En el laberinto cortical también se observa un **corpúsculo renal** *(RC)*. En cambio, los contornos que exhiben los túbulos del rayo medular en esta figura son bastante diferentes de los que aparecen en la figura de arriba. Todos los túbulos limitados por una *línea de puntos* pertenecen al rayo medular *(MR)* y todos están seccionados en sentido transversal.

Una exploración general de los túbulos del rayo medular indica que es posible reconocer varios tipos distintos según sus dimensiones, la forma de su luz y el tamaño de las células tubulares. Estas características, así como aquellas del laberinto cortical, se consideran en la lámina 76.

CL, laberinto cortical
RC, corpúsculo renal
línea de puntos, límite aproximado del rayo medular
MR, rayo medular


RC
CL
MR
MR
MR

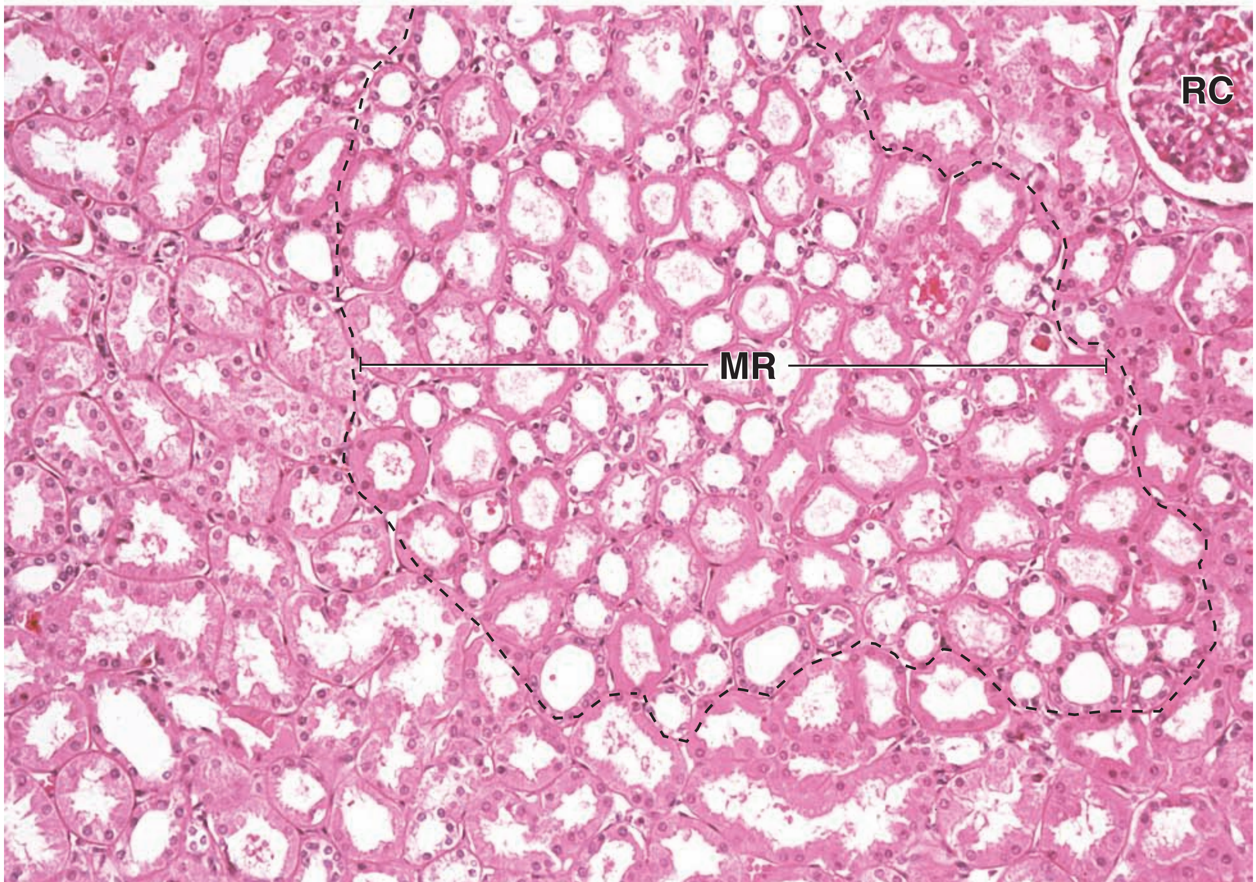
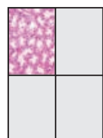

RC
MR

LÁMINA 76 Riñón III

Los túbulos contorneados proximal y distal tienen características que contribuyen a su identificación en los cortes de parafina teñidos con H&E. Los **túbulos contorneados proximales** por lo general poseen un diámetro mayor que los túbulos distales; en los cortes transversales su luz suele aparecer con forma estrellada. A menudo se observa un borde en cepillo (microvellosidades apicales) en las células tubulares proximales. Además, el túbulo contorneado proximal supera en más dos veces la longitud del **túbulo contorneado distal**. Por lo tanto, la mayoría de las siluetas tubulares en el laberinto cortical corresponden a túbulos proximales.

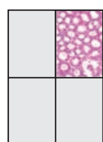
Las **células mesangiales** y su matriz extracelular forman el **mesangio** del corpúsculo renal. Se encuentran debajo del endotelio de los capilares del ovillo glomerular y se extienden hacia el polo vascular, donde pasan a formar parte del **aparato yuxtaglomerular**. La porción terminal del segmento grueso distal de la nefrona se ubica cerca de la arteriola aferente. Las células epiteliales tubulares más cercanas a la arteriola son más delgadas, más altas y están más juntas que otras células tubulares y constituyen la **mácula densa**. Las células musculares lisas arteriales ubicadas frente a la mácula densa, están modificadas en **células yuxtaglomerulares** que secretan **renina** en respuesta a la disminución de la concentración de NaCl en la sangre.



Túbulos contorneados proximal y distal, riñón, ser humano, H&E, 240 ×.

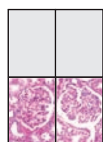
En esta fotomicrografía de una región del **laberinto cortical**, se observan seis siluetas de **túbulos contorneados distales** *(DC)*. Los **túbulos contorneados proximales** (sin rótulo) tienen un diámetro externo un poco mayor que el de los túbulos distales. Los túbulos proximales presentan un borde en cepillo, mientras que los túbulos distales exhiben una superficie luminal más nítida y mejor definida. La luz de los túbulos proximales a menudo es de forma de estrella, lo cual no es el caso en los túbulos distales. Normalmente, aparecen menos núcleos en un corte transversal de un túbulo proximal que en un segmento equivalente de un túbulo distal.

La mayoría de los puntos mencionados también se pueden utilizar para distinguir porciones rectas de los segmentos gruesos proximales y distales en los rayos medulares, como se muestra en la fotomicrografía de la *derecha*.



Túbulos rectos proximal y distal, riñón, ser humano, H&E, 240 ×.

En primer lugar, todas las siluetas tubulares dentro del rayo medular en esta fotomicrografía son redondeadas excepto la del **túbulo contorneado proximal** *(PC)* incluido en el *ángulo inferior derecho* (que pertenece al laberinto cortical contiguo). En segundo lugar, la cantidad de siluetas de túbulos rectos proximales *(P)* y rectos distales *(D)* es casi igual en el rayo medular, como se indica con el rótulo de cada túbulo en esta fotomicrografía. Se debe observar que, a diferencia de los **túbulos rectos distales,** los **túbulos rectos proximales** exhiben un borde en cepillo y presentan un diámetro exterior mayor y muchos de ellos poseen una en forma de estrella. El rayo medular también tiene **conductos colectores corticales** *(CCD)*.



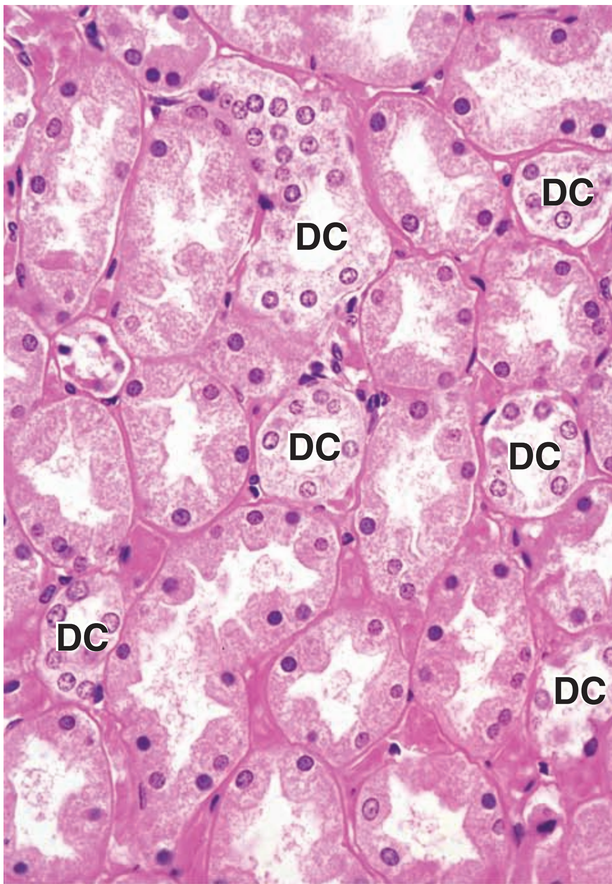
Corpúsculos renales, riñón, ser humano, H&E, 360 ×.

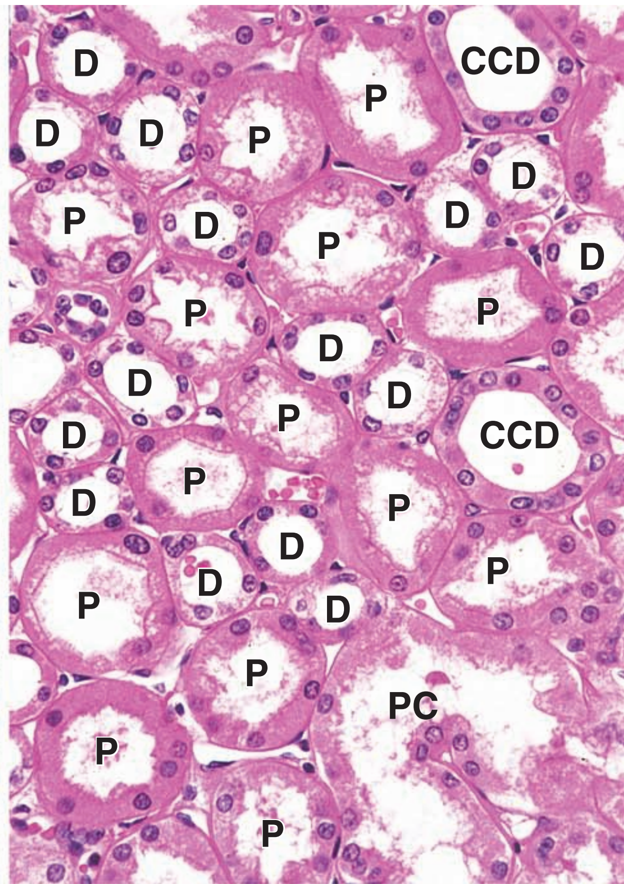
El **corpúsculo renal** aparece como una estructura esferoidal cuya periferia está compuesta por una cápsula delgada que encierra un espacio estrecho de aspecto claro, el **espacio urinario** *(asteriscos)*, y un ovillo capilar o glomérulo que aparece como una aglomeración celular grande. La cápsula del corpúsculo renal, conocida como **cápsula renal o cápsula de Bowman**, en realidad posee dos partes: una hoja o capa parietal, que está rotulada *(BC)* y una hoja o capa visceral. La **hoja parietal** está compuesta por células epiteliales simples planas. La **hoja visceral** está compuesta por células denominadas **podocitos** *(Pod)* que se encuentran en la superficie externa del capilar glomerular. Excepto en los sitios donde claramente revisten el espacio urinario, como lo hacen las células rotuladas en la figura de la *izquierda*, los podocitos pueden ser difíciles de distinguir de las células endoteliales capilares. Para complicar aún más las cosas, las células mesangiales también son un componente del glomérulo. En general, los núcleos de los podocitos son más grandes y se tiñen con menos intensidad que los núcleos de las células endoteliales y mesangiales.

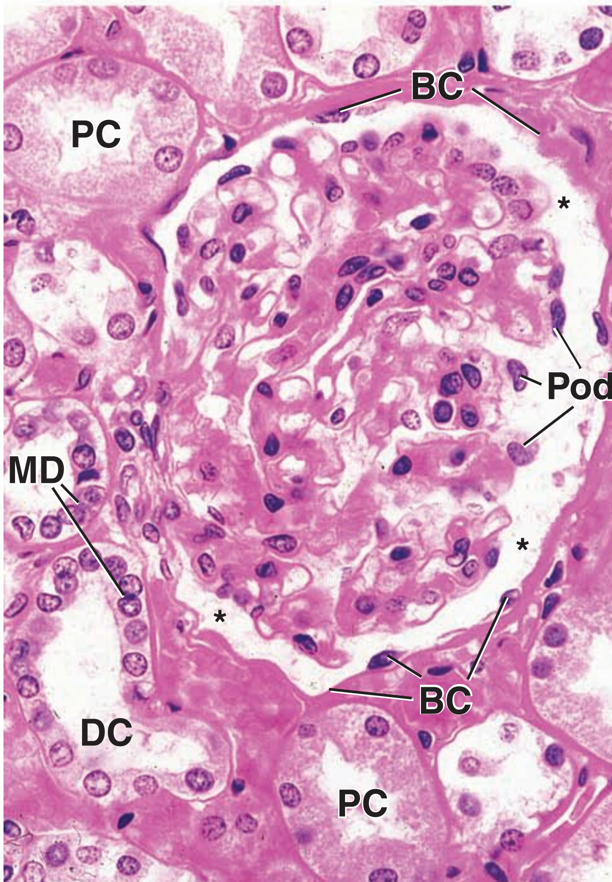
En la figura de la *izquierda* se señala un túbulo contorneado distal *(DC)* y dos túbulos contorneados proximales *(PC)*. Las células del túbulo distal están más apiñadas de un lado. Estas células apiñadas constituyen la **mácula densa** *(MD)* que se ubica contigua a la arteriola aferente.

En la fotomicrografía de la *derecha*, son obvios tanto el polo vascular como el polo urinario del corpúsculo renal. El **polo vascular** se caracteriza por la presencia de arteriolas *(A)*, una de las cuales está entrando en el corpúsculo o saliendo de él *(flecha de dos puntas)*. La arteriola aferente posee células musculares lisas modificadas que contienen gránulos, las llamadas células yuxtaglomerulares (que no se ven en esta fotomicrografía). En el **polo urinario**, la hoja parietal de la cápsula de Bowman es continua con el inicio del túbulo contorneado proximal *(PC)*. Aquí, el espacio urinario del corpúsculo renal continúa en la luz del túbulo proximal y las células de revestimiento cambian de simples planas a simples cúbicas o cilíndricas bajas con un borde en cepillo.

A, arteriola
BC, cápsula de Bowman (hoja parietal)
CCD, conducto colector cortical
D, túbulo recto distal
DC, túbulo contorneado distal
MD, mácula densa
P, proximal (túbulo recto)
PC, túbulo contorneado proximal
Pod, podocito (hoja visceral de la cápsula de Bowman)
asteriscos, espacio urinario
flecha de doble punta, vaso sanguíneo en el polo vascular del corpúsculo renal


DC
DC
DC
DC
DC
DC


D
CCD
P
D
D
P
D
P
D
D
P
P
D
P
P
D
D
D
P
CCD
D
P
P
D
D
P
D
P
D
P
PC
P
P


BC
PC
*
Pod
MD
*
*
BC
DC
PC

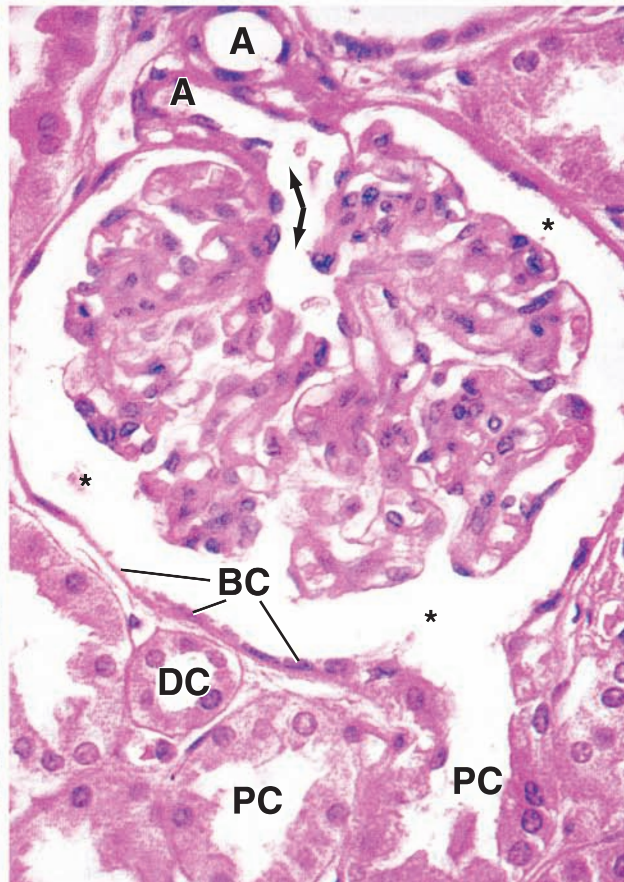
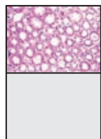

A
A
*
*
BC
*
DC
PC
PC

LÁMINA 77 Riñón IV

Los corpúsculos renales están restringidos en laberinto cortical. La **médula** contiene los segmentos gruesos rectos de los túbulos proximal y distal, junto con sus segmentos delgados, los conductos colectores y los vasos sanguíneos que transcurren en paralelo. Estas estructuras funcionan como sistema *multiplicador contracorriente* y sistema *intercambiador de contracorriente,* que en última instancia, producen orina hipertónica. La orina definitiva drena desde los conductos papilares (de Bellini) hacia los cálices que a continuación la envían a la pelvis renal.



Médula, riñón, humano, H&E, 240 ×.

En esta fotomicrografía se muestra un corte a través de la **porción externa de la médula.** Esta región contiene segmentos gruesos proximal y distal, segmentos delgados y conductos colectores medulares. Todos los túbulos son paralelos y todos están cortados en sentido transversal, por lo que presentan siluetas circulares. Los **túbulos rectos proximales** *(P)* exhiben una luz con forma de estrella y un borde en cepillo (o la superficie celular apical fragmentada desde la cual el borde en cepillo se ha desprendido en forma parcial). Estos túbulos poseen diámetros exteriores que en general son mayores que los de los **túbulos rectos distales** *(D)*. Como ya se mencionó y como se muestra aquí, los túbulos rectos distales exhiben una mayor cantidad de núcleos que los que presentan los segmentos equivalentes de las células del túbulo recto proximal. Se debe observar también que la luz del túbulo distal es más redondeada y la superficie apical de las células es más nítida. Los **conductos colectores** *(CD)* tienen un diámetro externo más o menos igual que el de los túbulos proximales y mayor que el de los túbulos distales. Las células que forman los conductos colectores son cúbicas y más pequeñas que las de los túbulos proximales, por lo que también exhiben una cantidad bastante mayor de núcleos que los segmentos equivalentes de las células del túbulo proximal. ¡A contarlos! Por último, los límites entre las células que constituyen los conductos colectores suelen ser obvios (*asteriscos)*; ésta es una de las características más confiable para la identificación de los conductos colectores.

Los segmentos delgados *(T)* poseen las paredes más finas de todos los túbulos renales que hay en la médula. Están formados por un epitelio simple cúbico bajo o plano, como se observa aquí, y las luces son relativamente grandes. A veces, un corte incluye la región de transición entre un segmento grueso y uno delgado y puede reconocerse incluso en un túbulo seccionado en sentido transversal. En esta fotomicrografía es visible una transición de este tipo (el túbulo con *dos flechas* en la luz). En un lado, la célula tubular *(flecha que apunta a la izquierda)* es característica del segmento proximal; posee un borde en cepillo distintivo. El otro lado del túbulo (*flecha que apunta a la derecha*) está compuesto por células cúbicas bajas parecidas a las que forman los segmentos delgados. Además de los túbulos uriníferos y los conductos colectores, hay muchas otras estructuras tubulares pequeñas en esta figura. Son pequeños vasos sanguíneos de paredes delgadas y revestidas por endotelio.



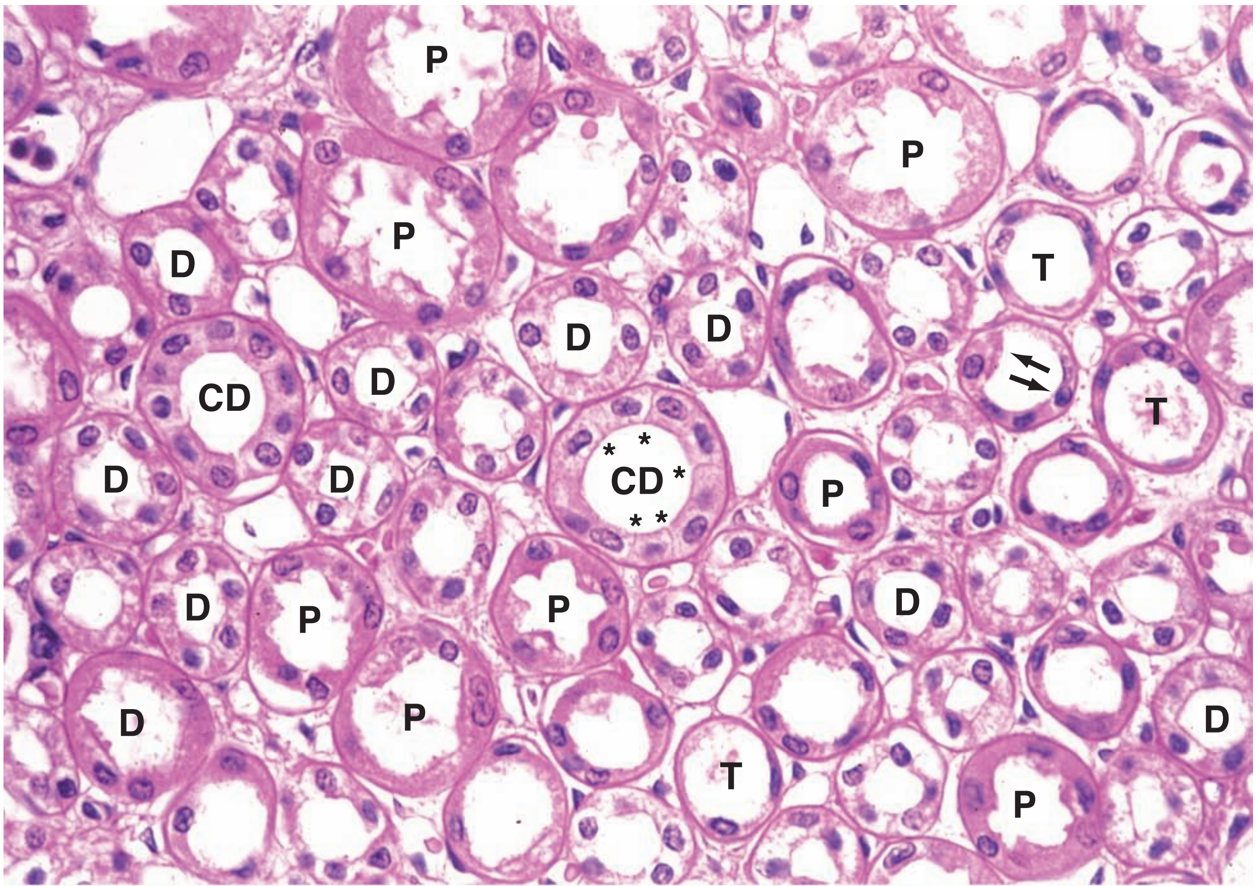
Pirámide renal, riñón, ser humano, H&E, 20 ×.

Esta fotomicrografía muestra una **pirámide renal** con poco aumento. La pirámide es una estructura cónica compuesta principalmente por túbulos rectos medulares, conductos y vasos sanguíneos rectos (*vasa recta*). La *línea de puntos* a la *izquierda* de la fotomicrografía está ubicada en el límite entre la corteza y la médula; es así que marca la base de la pirámide. Se deben observar los **vasos arcuatos** *(AV)* que están justo en el límite entre la corteza y la médula. Ellos definen el límite. Los pocos corpúsculos renales *(RC)*, *arriba a la izquierda*, pertenecen a la columna renal de la médula. Se los conoce como *corpúsculos yuxtamedulares*.

En esta muestra, la pirámide está un poco deformada, como lo indica la presencia de los túbulos seccionados en sentido longitudinal, *abajo a la izquierda*, y los túbulos en cortes transversales y oblicuos en otras regiones. En efecto, parte de la pirámide sufrió una contorsión, por lo cual se produce un cambio de plano de corte de los túbulos.

La porción apical de la pirámide *(punta de flecha)*, conocida como **papila renal,** está alojada en una estructura con forma de copa o embudo que recibe el nombre de cáliz. Éste recoge la orina que sale del extremo de la papila proveniente de los conductos papilares (de Bellini). (La punta exacta de la papila no se observa dentro del plano de corte, y con este aumento escaso tampoco se ven los orificios de los conductos). La superficie de la papila que está frente a la luz del **cáliz menor** es un epitelio cilíndrico simple o simple cúbico *(SCEp)*. (En algunos sitios, este epitelio se ha separado de la superficie de la papila y aparece como una hebra delgada de tejido.) El cáliz está revestido por epitelio de transición *(TEp)*. Aunque no es evidente con el poc aumento utilizado aquí, el límite entre el epitelio cilíndrico que cubre la papila y el epitelio de transición que cubre la superficie interna del cáliz se ha señalado con indicadores romboidales.

AV, vasos arcuatos
CD, conducto colector
D, túbulo recto distal
P, túbulo recto proximal
RC, corpúsculos renales
SCEp, epitelio simple cilíndrico
T, segmento delgado
TEp, epitelio de transición
punta de flecha, ubicación del vértice de la pirámide
asteriscos, límites entre las células de un conducto colector
indicadores romboidales, límite entre epitelio de transición y epitelio cilíndrico
flecha que apunta a la izquierda, célula tubular proximal
flecha que apunta a la derecha, célula del segmento delgado


P
P
P
D
T
D
D
CD
D
T
D
D
CD
P
P
D
P
P
D
D
P
D
T
P

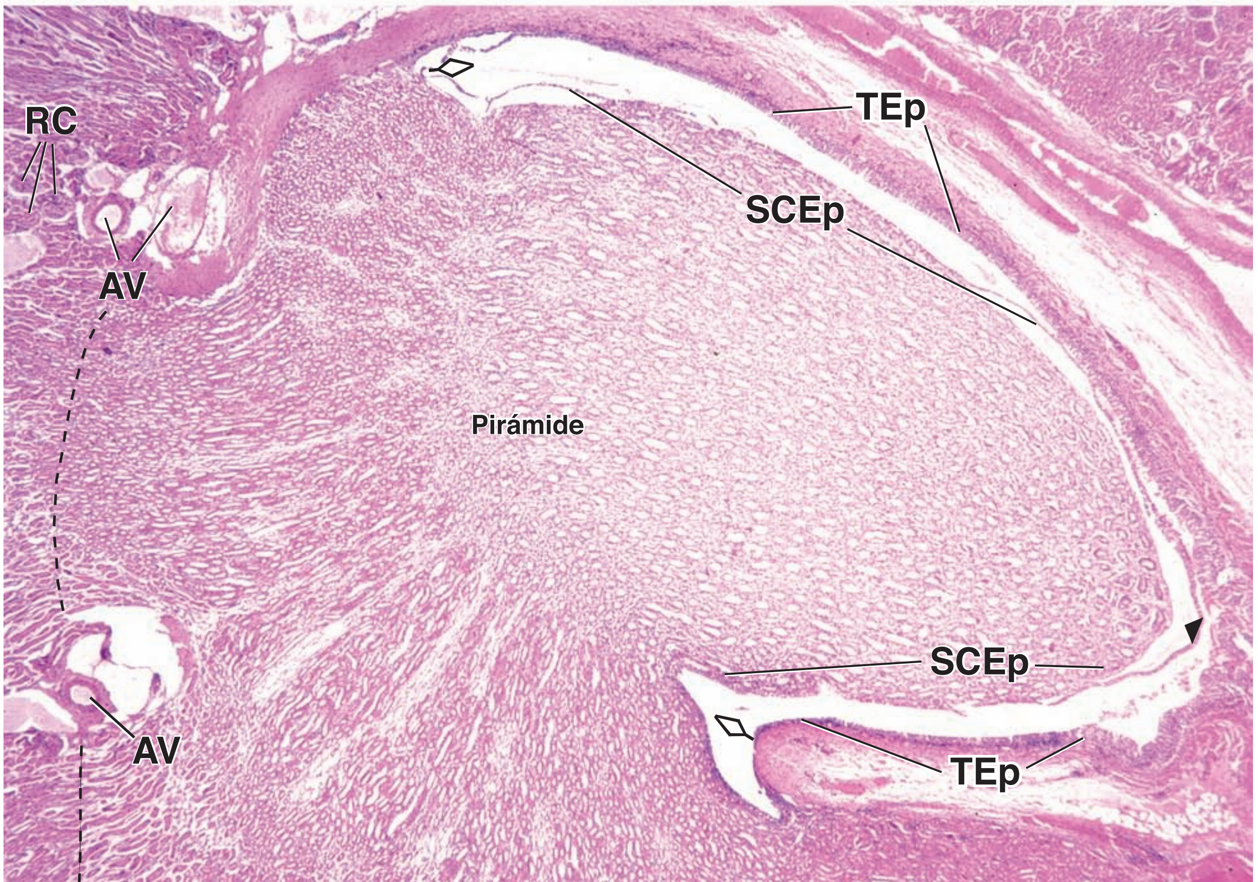
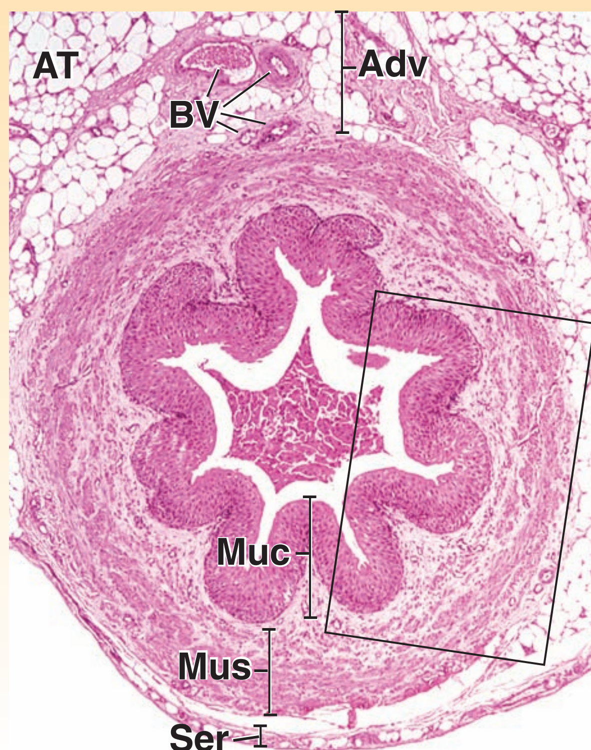

RC
TEp
SCEp
AV
Pirámide
SCEp
AV
TEp

LÁMINA 78 Uréter

Los **uréteres** son dos estructuras tubulares que transportan orina desde los riñones hasta la vejiga urinaria. Están revestidos por un **epitelio de transición (urotelio)**, una lámina epitelial impermeable que reviste las vías urinarias desde los cálices renales hasta la uretra. La capacidad de este epitelio para tornarse más delgado y más aplanado permite que todos estos segmentos de las vías urinarias se adapten a la distención causada por el volumen de la orina.

El epitelio se localiza sobre una lámina propia de colágeno denso, la que a su vez, está en contacto con una capa interna longitudinal y una capa externa circular de músculo liso. Las contracciones peristálticas regulares de este músculo contribuyen al flujo de la orina desde los riñones hacia la vejiga urinaria.

FOTOMICROGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: Como se muestra con el aumento escaso de esta fotomicrografía de orientación, la pared del uréter está compuesta por una **mucosa** *(Muc)*, una **muscular** *(Mus)* y una **adventicia** *(Adv)*. Se debe observar que los uréteres están ubicados detrás del peritoneo de la cavidad abdominal en su trayecto hacia la vejiga. Por lo tanto, una **serosa** *(Ser)* puede cubrir una parte de la circunferencia del tubo. Asimismo, debido a la contracción del músculo liso de la muscularis, la superficie luminal está característicamente plegada, lo que le imparte a la luz una forma de estrella.





Uréter, simio, H&E, 160×.

En esta fotomicrografía, se examina con más aumento la región de la pared del uréter que está incluida en el *rectángulo* de la fotomicrografía de orientación. De inmediato se puede reconocer el revestimiento epitelial grueso, que aparece nítido y bien delimitado del resto de la pared. Este es el **epitelio de transición (urotelio)** *(Ep)*. El resto de la pared está conformada por tejido conjuntivo *(CT)* y músculo liso. Este último puede reconocerse como una capa de tinción más oscura. El corte también muestra un poco de tejido adiposo *(AT)*, que es un componente de la adventicia. El epitelio de transición y su tejido conjuntivo de sostén constituyen la **mucosa** *(Muc)*. No se encuentra una submucosa bien definida, aunque la denominación a veces se aplica al tejido conjuntivo que se encuentra más cercano al músculo.

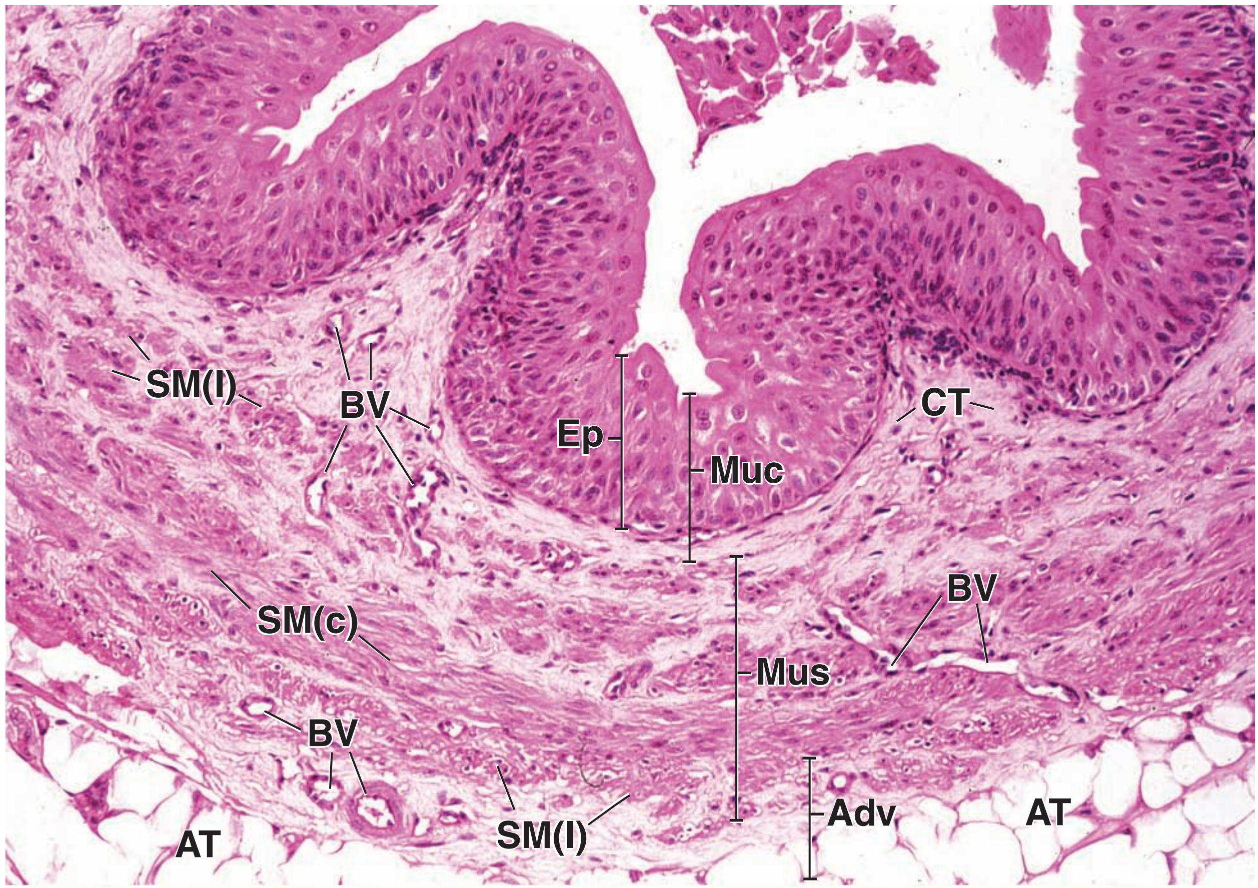
La **muscularis** *(Mus)* está dispuesta como una capa longitudinal interna *(SM[l])*, una capa circular media *(SM[c])* y una capa longitudinal externa *(SM[l])*. Sin embargo, la capa longitudinal externa está presente sólo en el extremo inferior (distal) del uréter. En un corte transversal del uréter, las capas musculares lisas internas y externas quedan seccionadas en forma transversal, mientras que la capa media circular de las células musculares se ve en sentido longitudinal. Así es como aparecen en esta fotomicrografía.



Epitelio de transición, uréter, simio, H&E, 400×.

Esta fotomicrografía muestra la capa **longitudinal interna de músculo liso** *(SM[l])* con más aumento. Se debe observar que los núcleos aparecen como siluetas redondeadas, lo que indica que las células musculares se han seccionado en sentido transversal. Esta fotomicrografía también muestra con claridad el **epitelio de transición** *(Ep)*. Las células superficiales del epitelio de transición (urotelio) son característicamente las más grandes, y algunas son binucleadas (*flecha*). Las células basales son las más pequeñas y, normalmente, los núcleos se ven apiñados debido al citoplasma mínimo de cada célula. Las células intermedias parecen formar varias capas y son de tamaño mayor que las células basales pero menor que las células superficiales.

Adv, adventicia
AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio de transición
Muc, mucosa
Mus, muscular
Ser, serosa
SM(c), capa circular de músculo liso
SM(l), capa longitudinal de músculo liso
flecha, célula superficial binucleada


SM(l)
BV
Ep
Muc
CT
SM(c)
BV
Mus
BV
SM(l)
Adv
AT
AT

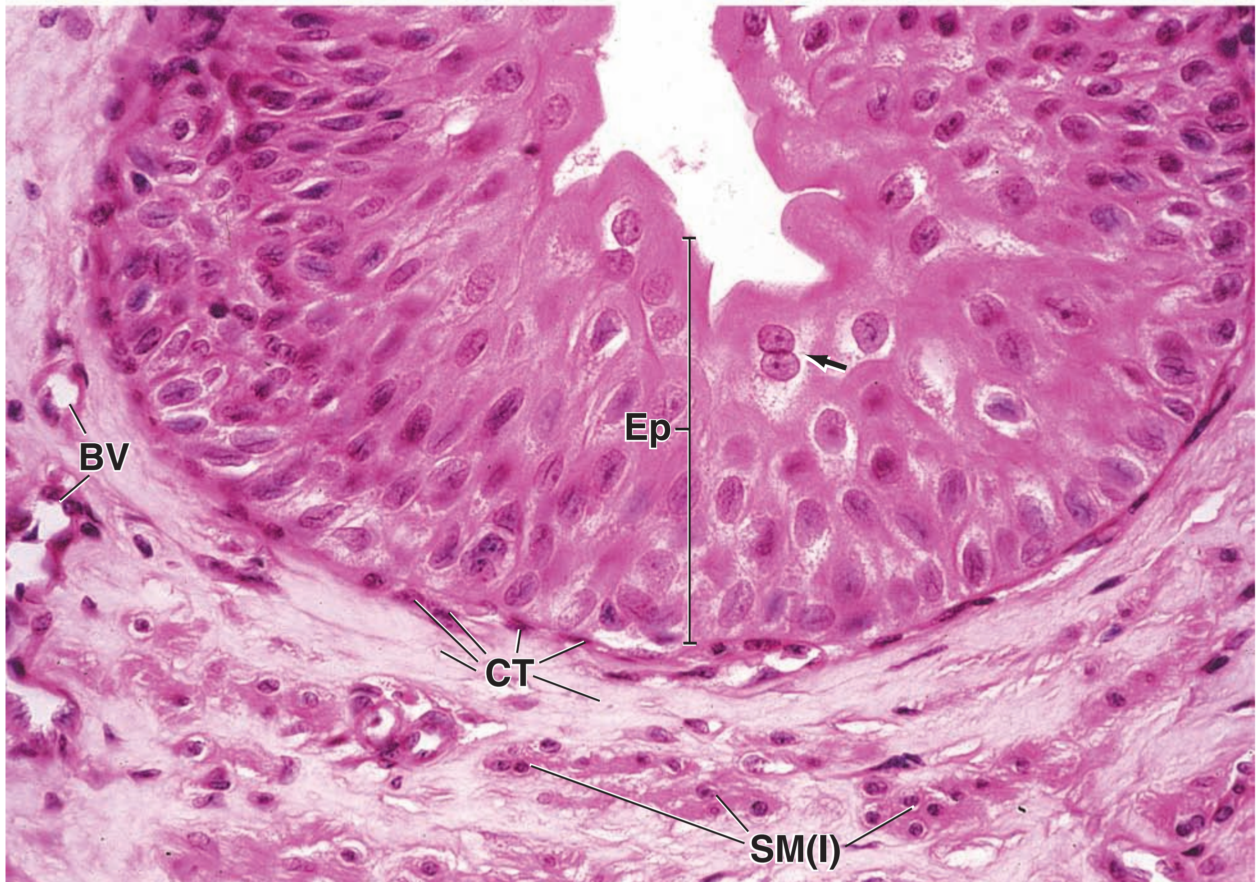
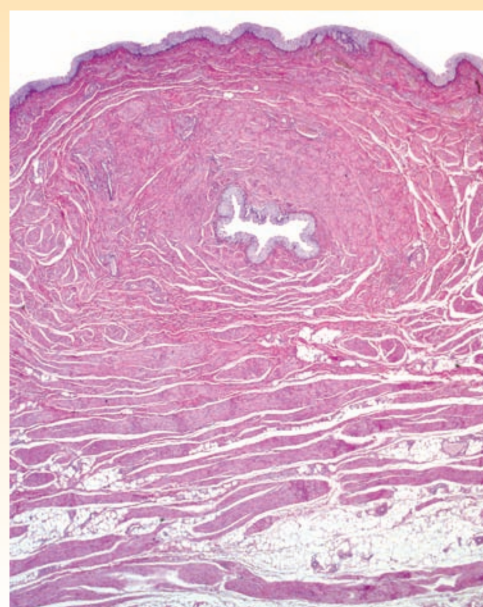

Ep
BV
CT
SM(l)

LÁMINA 79 Vejiga urinaria

La **vejiga urinaria** recibe la orina desde los dos uréteres y la almacena hasta que la estimulación nerviosa hace que se contraiga y expulse su contenido a través de la uretra. Su superficie luminal también está tapizada por un **epitelio de transición (urotelio)**. Debajo del epitelio y su tejido conjuntivo subyacente, la pared de la vejiga urinaria contiene **músculo liso** que suele describirse dispuesto en una capa longitudinal interna, una capa circular media y una capa longitudinal externa. Como ocurre en la mayoría de las vísceras huecas distensibles que vacían sus contenidos a través de un orificio estrecho, el músculo liso en la pared de la vejiga urinaria está organizado con menos regularidad que la que implica la descripción tradicional, lo cual permite que la contracción reduzca el volumen de manera bastante uniforme en toda la vejiga.

FOTOMICROGRAFÍA DE ORIENTACIÓN: Esta fotomicrografía de orientación de la vejiga urinaria muestra todo el espesor de la pared vesical. El epitelio de la superficie luminal se encuentra en la parte superior de la fotomicrografía. Uno de los uréteres está atravesando la pared de la vejiga para vaciar su contenido en la luz vesical. La mayor parte del tejido que hay a los dos lados y debajo de la silueta del uréter es músculo liso.





Vejiga urinaria, ser humano, H&E, 60×.

Esta fotomicrografía muestra casi todo el espesor de la vejiga urinaria. Una característica poco habitual es la presencia de uno de los uréteres *(U)* mientras pasa a través de la pared vesical para vaciar su contenido en la luz del órgano.

El **epitelio de transición** *(Ep)* que reviste la vejiga se observa a la *derecha*. Debajo del epitelio hay una capa bastante gruesa de tejido conjuntivo *(CT)* que contiene vasos sanguíneos *(BV)* de diversos tamaños. Se debe observar que el tejido conjuntivo se tiñe con un poco más de intensidad que el músculo liso de la muscular *(M)* subyacente. El epitelio y el tejido conjuntivo constituyen la mucosa de la vejiga. La muscular está compuesta por músculo liso dispuesto en tres capas bien definidas. Es de destacar que a medida que el uréter pasa a través de la pared vesical, lleva consigo una capa de músculo liso orientado en forma longitudinal *(SM[L])*. En la muscular a veces se observan arterias *(A)* y venas *(V)* de calibre mediano.



Epitelio de transición, vejiga urinaria, ser humano, H&E, 250×.

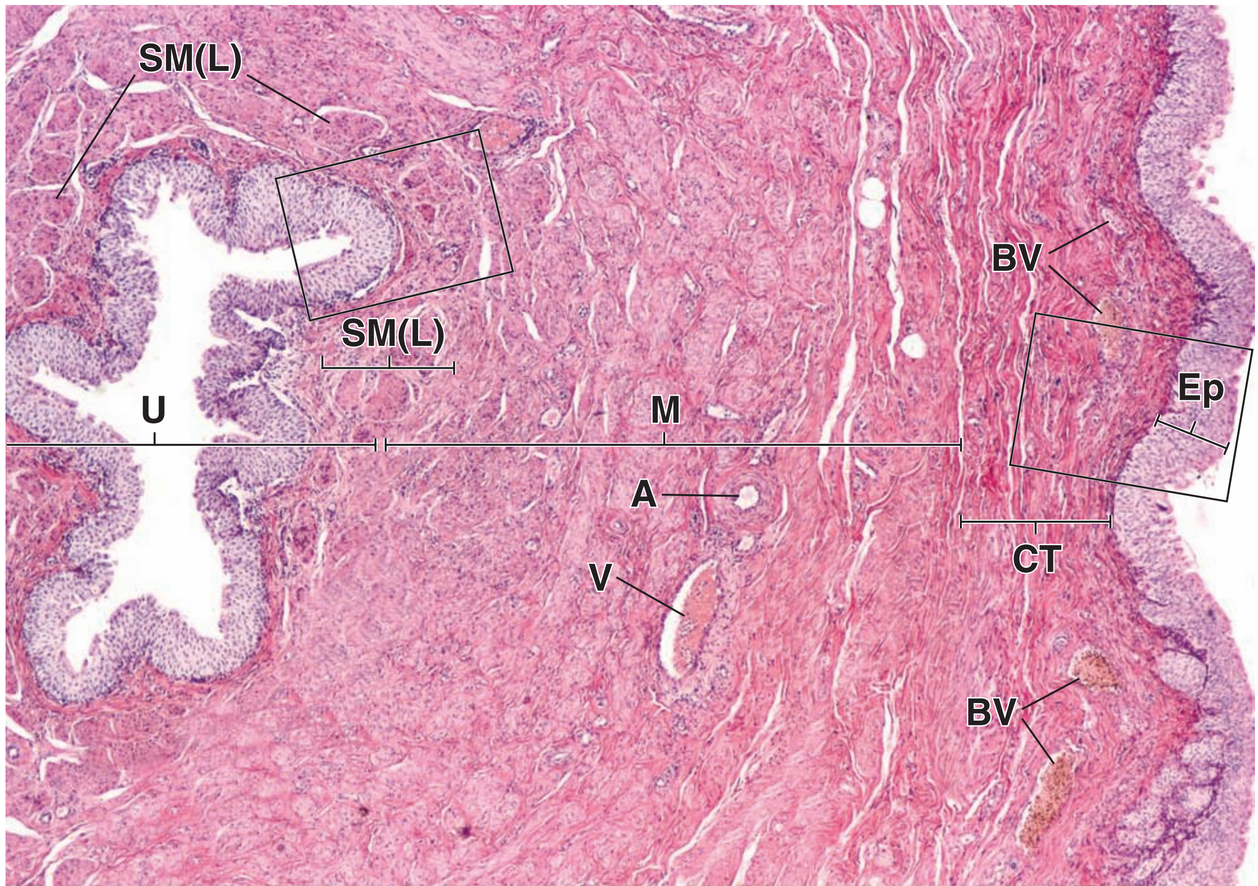
Este aumento mayor del *rectángulo izquierdo* de la figura de arriba muestra el **epitelio de transición** *(Ep)* y el tejido conjuntivo subyacente *(CT)* que forman la mucosa del uréter. Junto a la mucosa hay haces de músculo liso *(SM[L])* en corte longitudinal que pertenecen al uréter. En el tejido conjuntivo contiguo al músculo liso se ve un pequeño vaso linfático *(Lym)*. Cabe notar la presencia de linfocitos que se identifican por sus pequeños núcleos hipercromáticos redondeados, dentro de la luz del vaso.

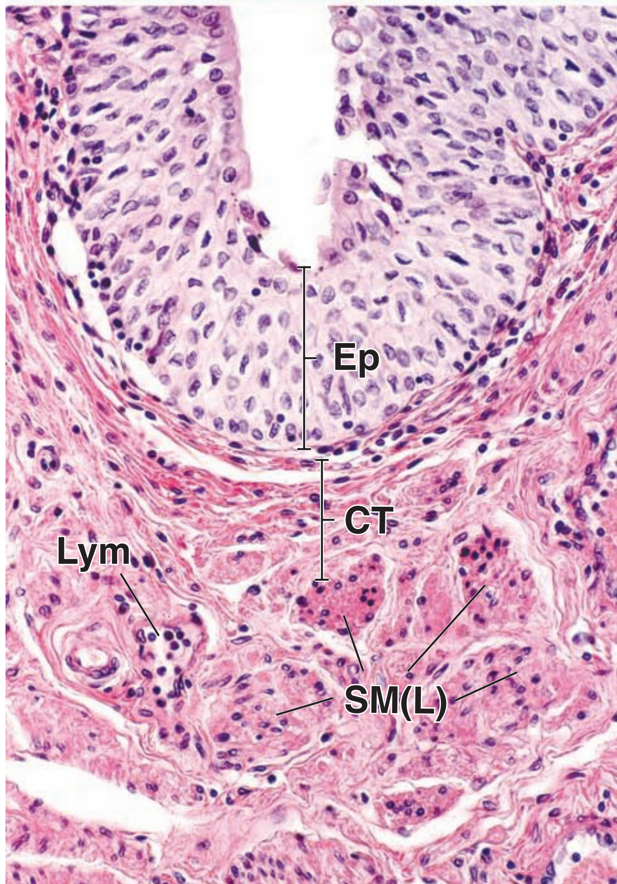


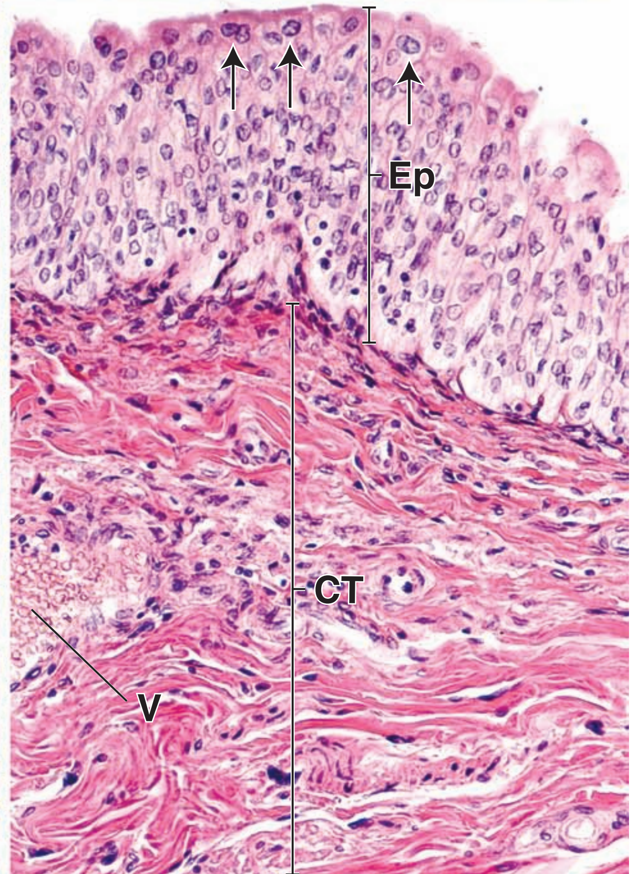
Epitelio de transición, vejiga urinaria, ser humano, H&E, 250×.

Esta aumento mayor del *rectángulo de la derecha* de la figura de arriba muestra el **epitelio de transición** *(Ep)* de la vejiga urinaria y el tejido conjuntivo *(CT)* subyacente de la pared vesical. El epitelio de transición se caracteriza por la presencia de células superficiales con forma de cúpula. Además, muchas de estas células son binucleadas *(flechas)*. El espesor del epitelio de transición es variable. Cuando la vejiga está completamente distendida, como mínimo se observan hasta tres capas celulares. Aquí, con la vejiga contraída, parece que hay hasta diez capas celulares, como resultado del plegado de las células sobre si mismas a medida que el músculo liso se contrae y la superficie de revestimiento se reduce. El tejido conjuntivo está compuesto por haces de fibras colágenas entremezcladas con cantidades variables de linfocitos que se identifican por sus núcleos redondeados hipercromáticos. En el tejido conjuntivo de la mucosa también se ve una vena *(V)* repleta de eritrocitos.

A, arteria
BV, vaso sanguíneo
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio de transición
Lym, vaso linfático
M, muscular
SM(L), musculo liso en corte longitudinal
U, uréter
V, vena
flechas, células binucleadas


SM(L)
BV
SM(L)
Ep
U
M
A
CT
V
BV


Ep
CT
Lym
SM(L)


Ep
CT
V

21

Órganos endocrinos



GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

El **sistema endocrino** produce varias secreciones denominadas **hormonas** (gr. *hormaein, excitar*, poner en movimiento) que sirven como efectores para regular las actividades de diversas células, tejidos y órganos del cuerpo. Sus funciones son esenciales en el mantenimiento de la homeostasis y la coordinación del crecimiento y el desarrollo corporales y son similares a las del sistema nervioso: ambos sistemas transmiten información a células y órganos periféricos. La comunicación en el sistema nervioso se produce a través de la transmisión de impulsos nerviosos a lo largo de las evaginaciones neuronales y la liberación de neurotransmisores. La comunicación en el sistema endocrino se produce por medio de hormonas que se transportan a su destino a través de los espacios del tejido conjuntivo y de los vasos sanguíneos. Estos dos sistemas se encuentran funcionalmente interrelacionados. El sistema endocrino produce una respuesta más lenta y más prolongada que el sistema nervioso. Ambos sistemas pueden actuar en forma simultánea sobre las mismas células y tejidos diana, y algunas neuronas secretan hormonas.

Las glándulas endocrinas no poseen conductos excretores y sus secreciones son transportadas a destinos específicos a través de la matriz extracelular del tejido conjuntivo y de los vasos sanguíneos.

En general, las **glándulas endocrinas** son aglomeraciones de **células epitelioides** (células epiteliales que carecen de superficie libre) que están inmersas dentro del tejido conjuntivo. A pesar del hecho de que las glándulas endocrinas varían en tamaño, forma y ubicación en el cuerpo (fig. 21-1), aún poseen varias características comunes. Las glándulas endocrinas no poseen conductos excretores; por ende, su secreción se descarga en la matriz extracelular del tejido conjuntivo, a menudo cerca de los capilares. Desde allí, los productos de secreción (es decir, las hormonas) son transportados hacia la luz de los vasos sanguíneos (o linfáticos) para su distribución

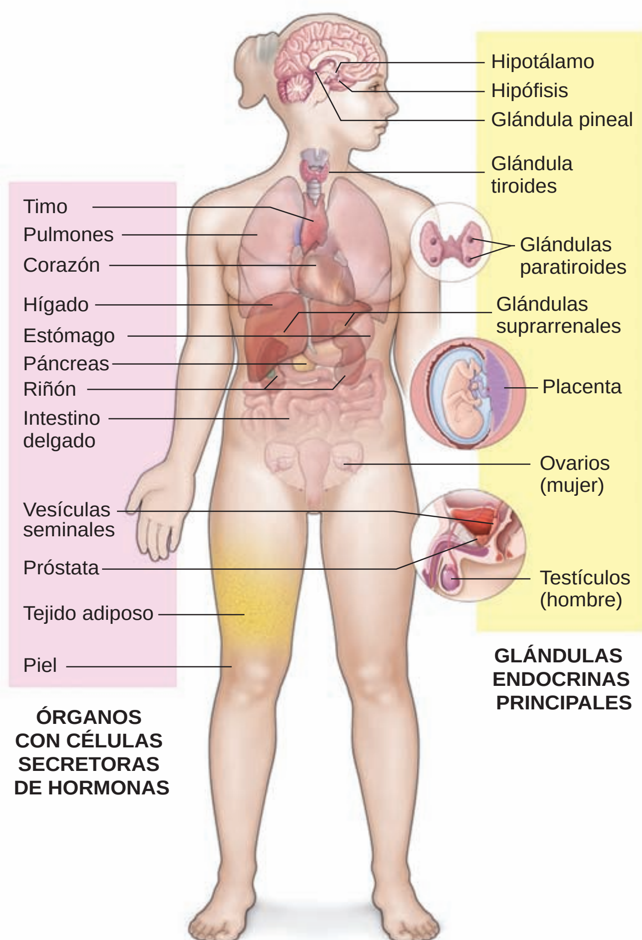


FIGURA 21-1 ▲ Ubicación de las glándulas endocrinas principales y los órganos que contienen células secretoras de hormonas. Esta ilustración muestra las glándulas endocrinas principales en las que las células secretoras de hormonas constituyen la mayor parte del parénquima glandular. Obsérvese que la placenta es un órgano temporal desarrollado a partir de tejidos maternos y fetales y también es el principal órgano endocrino que secreta hormonas proteicas y esteroideas durante el embarazo (v. cap. 23). Las células secretoras de hormonas, comúnmente clasificadas como parte del sistema neuroendocrino difuso (DNES), están presentes en muchos órganos para regular su actividad. Además, el tejido adiposo es un importante tejido hormonalmente activo que secreta una variedad de hormonas, factores de crecimiento y citocinas, que en conjunto se denominan *adipocinas* (v. cap. 9).

por todo el organismo. Estos productos de secreción afectan órganos o tejidos diana que están a cierta distancia de la glándula. Por esta razón, las glándulas endocrinas están bien vascularizadas y rodeadas por vastas redes vasculares. La excepción es la placenta, donde las hormonas producidas por el sincitiotrofoblasto pasan en forma directa a la sangre materna que rodea las vellosidades placentarias (v. cap. 23).

Como ya se mencionó, la mayoría de las células que producen hormonas tienen un **origen epitelial**, ya sea a partir del **sistema nervioso central (SNC)** (es decir, el lóbulo posterior de la hipófisis, la glándula pineal), de la **cresta neural** (es decir, la médula de la glándula suprarrenal) o del epitelio que reviste el **tubo intestinal** en desarrollo (es decir, el lóbulo anterior de la hipófisis, las glándulas tiroides y paratiroides). Sólo unas pocas glándulas y células endocrinas poseen un origen mesenquimatoso y derivan de las **crestas urogenitales** (es decir, la corteza de la glándula suprarrenal, las células de Leydig en los testículos y las células secretoras de esteroides de los folículos en desarrollo en el ovario).

Este capítulo describe en primer lugar las principales **glándulas endocrinas** en las que las células secretoras de hormonas constituyen la mayor parte del parénquima glandular. Las células secretoras en el parénquima glandular constituyen varias estructuras, como folículos (glándula tiroides), cordones anastomosados (glándulas suprarrenales) o nidos (glándulas paratiroides). También están presentes en cúmulos (núcleos en el hipotálamo) o capas que rodean los elementos funcionales y estructurales del órgano (testículos, ovarios o placenta). Estas características son útiles en la identificación microscópica de los órganos endocrinos específicos.

Las células secretoras de hormonas aisladas están presentes en muchos órganos para regular su actividad.

El conjunto de las **células endocrinas aisladas** en varios órganos conforman el **sistema neuroendocrino difuso** (**DNES**; v. pág. 629). Además de su función endocrina, las células del DNES ejercen control autocrino y paracrino de la actividad propia y de las células epiteliales contiguas por difusión de las secreciones peptídicas. Otros capítulos describen la función endocrina del tejido adiposo, las células aisladas dentro del hígado, el páncreas, el riñón y los sistemas gastrointestinal, cardiovascular, respiratorio, genital, linfático y tegumentario (v. fig. 21-1).

Hormonas y sus receptores

En general, una hormona se describe como una sustancia con actividad biológica que actúa sobre células diana específicas.

En la definición clásica, una **hormona** es un producto de secreción de las células y los órganos endocrinos que pasa al sistema circulatorio (torrente sanguíneo) para transportarse hasta las células diana. Durante años, este **control endocrino** de tejidos diana era una parte central de la endocrinología. No obstante, existe una gran variedad de hormonas y sustancias hormonalmente activas que no siempre se liberan en la sangre sino que pasan a los espacios del tejido conjuntivo.

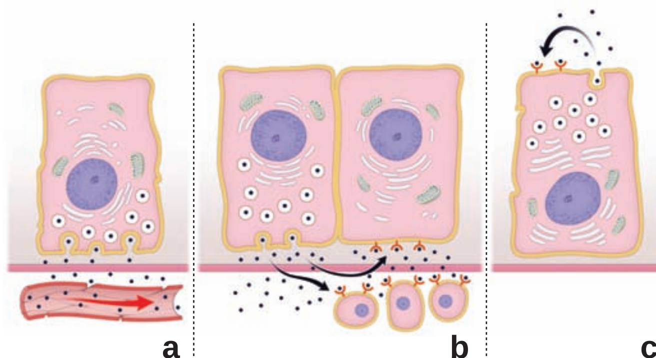


FIGURA 21-2 ▲ Mecanismos de control hormonal. Este diagrama esquemático muestra tres tipos básicos de mecanismos de control. **a.** En el control endocrino, la hormona se libera desde una célula en el torrente sanguíneo y se transporta a las células efectoras. **b.** En el control paracrino, la hormona se secreta por una célula y actúa sobre las células contiguas que expresan receptores específicos. **c.** En el control autocrino, la hormona responde a los receptores localizados en la célula que la produce.

Éstas pueden actuar sobre células contiguas o difundirse hacia células diana cercanas que expresan receptores específicos para esas hormonas en particular (fig. 21-2). Este tipo de acción hormonal recibe el nombre de **control paracrino**. Además, algunas células expresan receptores para las hormonas que secretan. Este tipo de acción hormonal recibe el nombre de **control autocrino**. Estas hormonas regulan la actividad propia de la célula. La figura 21-2 resume varios mecanismos de control hormonal.

Las hormonas incluyen tres clases de compuestos.

Las células del sistema endocrino liberan más de 100 **hormonas** y **sustancias hormonalmente activas** que se dividen, desde el punto de vista químico, en tres clases de compuestos:

- **Péptidos** (péptidos pequeños, polipéptidos y proteínas). Forman el grupo más grande de hormonas. Son sintetizados y secretados por células del hipotálamo, la hipófisis, la glándula tiroides, la glándula paratiroides, el páncreas y por células enteroendocrinas dispersas en el tubo digestivo y el sistema respiratorio. Cuando las hormonas pertenecientes al grupo de los péptidos (**insulina**, **glucagón**, **hormona del crecimiento [GH]**, **hormona adrenocorticotrópica [ACTH]**, **hormona foliculoestimulante [FSH]**, **hormona luteinizante [LH]**, **hormona antidiurética [ADH]**, **oxitocina**, **interleucinas** y **varios factores de crecimiento**) son liberadas en la circulación, se disuelven con facilidad en la sangre y, en general, no requieren proteínas de transporte especiales. Sin embargo, la mayor parte, sino todos, los polipéptidos y las proteínas poseen proteínas transportadoras específicas (p. ej., **proteína fijadora de factor de crecimiento similar a la insulina [IGFBP]**).
- **Esteroides**. Compuestos derivados del colesterol sintetizados y secretados por las células de los ovarios, los testículos y la corteza suprarrenal. Estas hormonas (**esteroides gonadales** y **corticosuprarrenales**) se liberan en el torrente sanguíneo y se transportan a las células diana con la ayuda de las proteínas plasmáticas o proteínas transportadoras especializadas, como la **proteína fijadora de andrógenos**. Las proteínas transportadoras protegen la hormona de la degradación durante el transporte hasta el tejido diana. Cuando es necesario, la hormona se libera desde la proteína transportadora para tornarse activa.
- **Análogos de aminoácidos y ácido araquidónico** y sus derivados, que incluyen las **catecolaminas** (noradrenalina y adrenalina - derivados de fenilalanina/tirosina) y las **prostaglandinas**, las **prostaciclinas** y los **leucotrienos** (derivados del ácido araquidónico) que son sintetizados y secretados por muchas neuronas, así como por una variedad de células, incluso las células de la médula suprarrenal. También forman parte de este grupo de compuestos las **hormonas tiroideas**, los derivados yodados del aminoácido tirosina que sintetiza y secreta la glándula tiroides. Al ser liberadas en la circulación, las catecolaminas se disuelven fácilmente en la sangre, a diferencia de las hormonas tiroideas, la mayoría de las cuales se une a tres proteínas transportadoras: una **globulina fijadora de tiroxina (TBG)** especializada, una fracción de prealbúmina de las proteínas séricas (**transtiretina**) y una fracción no específica de las albúminas.

Las hormonas interactúan con receptores hormonales específicos para alterar la actividad biológica de las células diana.

El primer paso en la acción de la hormona sobre la célula diana es su unión a un **receptor hormonal específico**. Sin embargo, estudios recientes indican que algunas hormonas participan en respuestas no mediadas por receptor. Las hormonas interactúan con sus receptores expuestos en la superficie de la célula diana o dentro de su citoplasma o núcleo. En general, se han identificado dos grupos de receptores hormonales:

- **Receptores de la superficie celular** que interactúan con las hormonas peptídicas o las catecolaminas que no pueden penetrar la membrana celular. La activación de estos receptores como resultado de la unión con la hormona, rápidamente genera grandes cantidades de moléculas intracelulares pequeñas denominadas **segundos mensajeros** (fig. 21-3a). Estas moléculas amplifican la señal iniciada por la interacción hormona-receptor y son producidas por la activación de las **proteínas G** asociadas con la membrana (llamadas así por la capacidad de hidrolizar trifosfato de guanosina [GTP]). Los ejemplos de estos sistemas incluyen el **sistema adenilato ciclasa/adenosín monofosfato cíclico (cAMP)** (para la mayoría de las hormonas proteicas y las catecolaminas), el **sistema guanilil ciclasa/monofosfato de guanosina cíclica (cGMP)** (un sistema antagónico de la acción del cAMP en algunas hormonas proteicas), el **sistema tirosina cinasa** (para la insulina y el factor de crecimiento epidérmico [EGF]), el **sistema fosfatidilinositol** (para ciertas hormonas como la oxitocina, la hormona liberadora de gonadotrofina [GnRH], la angiotensina II y los neurotransmisores como la adrenalina) y la **activación de los conductos iónicos** (para la mayoría de los neurotransmisores). La mayoría de las moléculas de segundo mensajero ejercen una función estimulante sobre el metabolismo celular. Los ejemplos de moléculas de segundo mensajero incluyen **cAMP**, **1,2-diacilglicerol (DAG)**, **inositol 1,4,5-trifosfato (IP_3)**, y **Ca^{2+}**. Se logra una respuesta inhibitoria principalmente mediante el **cGMP**, que interfiere con la producción de cAMP. Las moléculas de segundo mensajero producidas en las reacciones en cascada de estos sistemas alteran el metabolismo celular y producen respuestas hormonales específicas (v. fig. 21-3a).
- **Receptores intracelulares**, que están ubicados dentro de la célula, son utilizados por las **hormonas esteroides**, las **hormonas tiroideas** y las **vitaminas A y D** (fig. 21-3b). Las hormonas esteroides y las vitaminas A y D pueden penetrar con facilidad las membranas plasmática y nuclear. En ausencia de la hormona, los receptores esteroides para los glucocorticoides y los gonadocorticoides (andrógenos suprarrenales) residen en el citoplasma, mientras que los receptores de estrógeno y progesterona están ubicados en el núcleo. Los receptores inactivos no ocupados para las hormonas tiroideas y las vitaminas A y D también residen en el núcleo. Los receptores intracelulares consisten en grandes complejos multiproteicos que contienen tres dominios de unión: una región de unión a la hormona o al ligando en el extremo COOH- terminal, una región de unión al ADN y el extremo NH_2-terminal que contiene

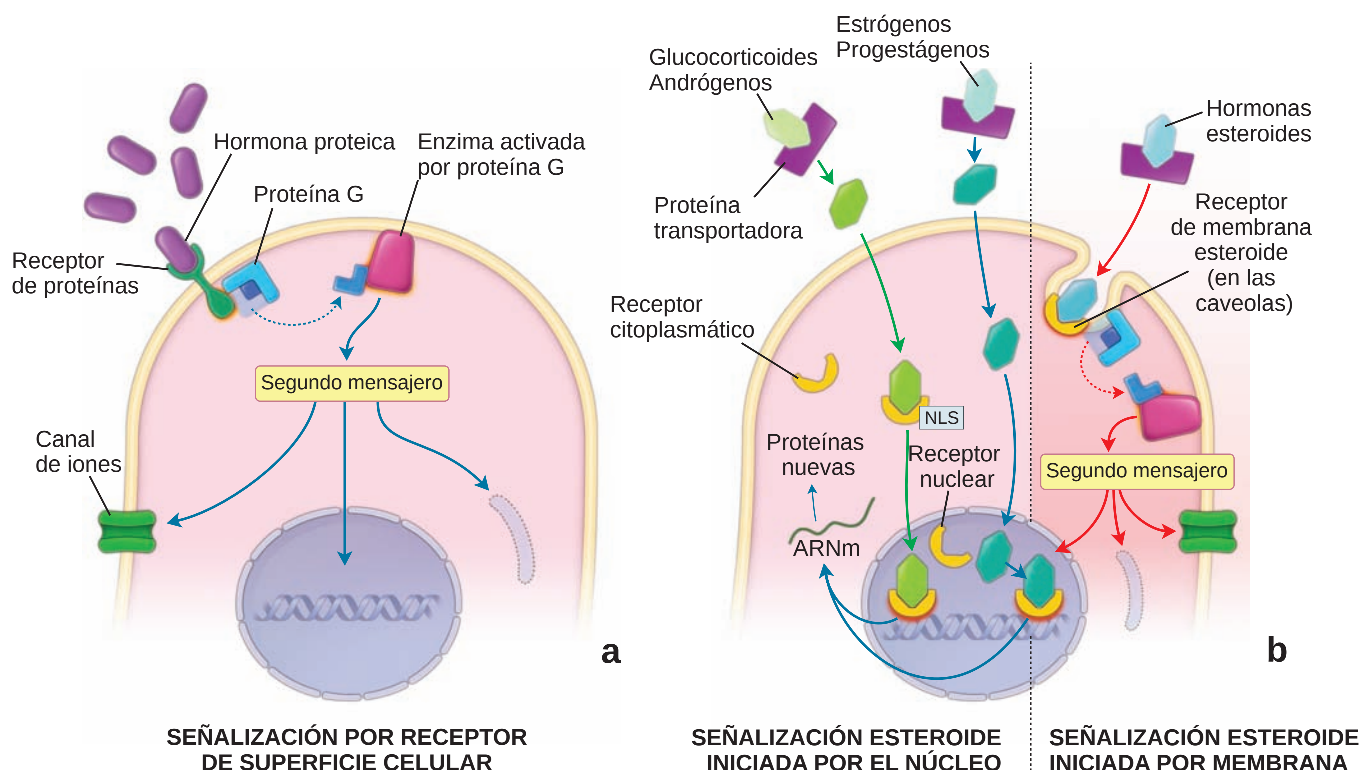


FIGURA 21-3 ▲ Mecanismos generales de la acción de las hormonas proteicas y esteroides. a. Este diagrama esquemático muestra el fundamento para la acción de la hormona proteica que involucra a los receptores de la superficie celular. Las moléculas hormonales se unen a los receptores de la superficie celular (el receptor activado se señala en *naranja brillante)* e inicia una cascada de reacciones de señalización intracelular que puede incluir la proteína G y varias cinasas proteicas que son el producto de la síntesis de las moléculas de segundo mensajero. Estas moléculas, a su vez, obtienen respuestas específicas de la hormona de la célula estimulada que puede influir en las proteínas de canal, la transcripción nuclear y la síntesis o degradación proteica. **b.** Este diagrama muestra dos mecanismos de acción para las hormonas esteroides, que incluyen la señalización esteroide iniciada por el núcleo (intervienen receptores intracelulares) y la señalización esteroide iniciada por la membrana. En la señalización esteroide iniciada por el núcleo *(flechas de color verde)*, algunas hormonas esteroides (p. ej., glucocorticoides, andrógenos) atraviesan la membrana plasmática y se unen a receptores citoplasmáticos específicos. Esta unión de la hormona causa una transformación alostérica del receptor y el complejo resultante se dirige hacia el núcleo guiado por la señal de localización nuclear (NLS), donde se une al ADN y regula la transcripción de genes específicos *(naranja brillante)*. Otras hormonas esteroides (p. ej., estrógenos, progestágenos) se unen a sus receptores específicos directamente en el núcleo *(flechas azules)*. Esta unión de la hormona al receptor nuclear transforma este complejo en el factor de transcripción de ADN *(naranja brillante)* y conduce a la transcripción de ARNm y la posterior producción de nuevas proteínas responsables de las respuestas específicas de la hormona de la célula estimulada. En la señalización esteroide iniciada por membrana *(flechas rojas)*, los receptores esteroides son expresados en la membrana celular, a menudo en las caveolas, y su vía es similar a la del mecanismo de señalización del receptor de la superficie celular.

la región reguladora del gen. Debido a que el complejo receptor-ligando debe ingresar al núcleo para regular la transcripción, los receptores intracelulares contiene una señal de localización nuclear (NLS) para el tráfico hacia el interior del núcleo (v. fig. 21-3b). La unión de la hormona al receptor causa la transformación alostérica del receptor en una forma que se une al ADN cromosómico y activa la **actividad de la ARN polimerasa**. Esta a su vez, incrementa la transcripción del ARNm, lo que causa la producción de nuevas proteínas que regulan el metabolismo celular. Por lo tanto, las hormonas que actúan sobre los receptores intracelulares, influyen directamente sobre la expresión génica, sin la colaboración de un segundo mensajero (v. fig. 21-3b). Este tipo de señalización se suele describir como **señalización de esteroides iniciada en el núcleo**.

La acción de las hormonas esteroides sobre el genoma de la célula para inducir una respuesta biológica en la forma de síntesis de una nueva proteína, lleva su tiempo (horas o días). Sin embargo, algunas células reaccionan más rápidamente (en segundos o minutos) a la estimulación hormonal esteroide mediante el incremento de la concentración de Ca^{+} intracelular y la activación de varias proteínas intracelulares. Este hallazgo condujo al descubrimiento de los **receptores de hormonas esteroides localizadas en la membrana**, los que presentan una estructura similar a los receptores intracelulares pero se localizan en la membrana plasmática, con mayor frecuencia dentro de las caveolas. La unión a los receptores de esteroides de la membrana activan la cascada de señalización de proteína G, lo que a su vez activa las cinasas proteicas que causan un rápido cambio en la actividad celular (v. fig. 21-3b). Este tipo de señalización se conoce como **señalización esteroide iniciada en la membrana.**

Tanto la vía de señalización de esteroides iniciada en la membrana como la iniciada en el núcleo convergen para que la célula diana produzca una respuesta biológica completa a la estimulación hormonal esteroide.

CUADRO 21-1 Consideraciones funcionales: regulación de la secreción hipofisaria

La **liberación de hormonas desde el lóbulo anterior de la hipófisis** está cuidadosamente regulada por tres niveles de mecanismos de control que comprenden los siguientes:

- **Nivel I: Secreción de hormonas reguladoras hipotalámicas.** La hipófisis se encuentra bajo el control significativo del hipotálamo, que regula la liberación de hormonas reguladoras hipotalámicas en las venas porta hipofisarias. Las hormonas reguladoras hipotalámicas se producen en las células del hipotálamo en respuesta a la concentración de las hormonas circulantes y a los impulsos del SNC. Estas hormonas actúan directamente sobre receptores muy específicos, los receptores asociados con proteínas G que están en la membrana plasmática de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. La activación de los receptores genera señales positivas o negativas que afectan la transcripción génica y conducen a la estimulación o inhibición de la secreción de las hormonas hipofisarias. La mayor parte de las hormonas trópicas producidas por el lóbulo anterior de la hipófisis son reguladas por las hormonas liberadoras de polipéptidos, con la excepción notable de la dopamina. La producción de prolactina (PRL) es regulada principalmente por el efecto inhibitorio de la dopamina (es decir que la secreción de PRL es inhibida en forma tónica por la liberación de dopamina en el hipotálamo).
- **Nivel II: secreciones paracrinas y autocrinas de las células hipofisarias.** La liberación de hormonas por la hipófisis también es regulada por los factores de crecimiento y las citocinas solubles producidas por las células que están en la hipófisis.
- **Nivel III: efecto de retrocontrol de las hormonas circulantes.** La concentración hormonal en la circulación sistémica regula la secreción de las células en el lóbulo anterior de la hipófisis. Esto se logra principalmente por la regulación ejercida del retrocontrol negativo de las hormonas secretadas por la hipófisis por las hormonas provenientes de las dianas. Por ejemplo, la secreción de TSH es inhibida por las hormonas tiroideas producidas en la glándula tiroides por la acción de la TSH.

Para una mejor comprensión del mecanismo de regulación negativa, debe considerarse un **sistema de retrocontrol negativo** simple que controla la síntesis y la liberación de las hormonas tiroideas T_3 y T_4 (véase la Fig. 21-18). La secreción de hormonas tiroideas es controlada por la liberación en la sangre de la TSH sintetizada en el lóbulo anterior de la hipófisis. Si la concentración sanguínea de T_3 y T_4 es alta, la TRH no se produce ni libera. En cambio, si la concentración de estas hormonas es baja, el hipotálamo libera TRH en el sistema porta hipotalamohipofisario. La liberación de TRH estimula células específicas dentro del lóbulo anterior de la hipófisis para producir TSH, que a su vez estimula la glándula tiroides para producir y liberar más hormonas tiroideas. A medida que la concentración de hormonas tiroideas se eleva, el sistema de retrocontrol negativo inhibe la liberación de TRH realizada por el hipotálamo. Mediante el mismo mecanismo de regulación de retrocontrol negativo, las hormonas tiroideas también actúan sobre las células tirotrofas en el lóbulo anterior de la hipófisis para inhibir su secreción de TSH.

Regulación de la secreción hormonal y mecanismo de retrocontrol

La regulación de la función hormonal está a cargo de los mecanismos de retrocontrol.

La producción hormonal con frecuencia está regulada por **mecanismos de retrocontrol** del órgano diana. En general, el retrocontrol ocurre cuando la respuesta a un estímulo (acción de una hormona) tiene un efecto sobre el estímulo original (célula secretora de hormonas). La naturaleza de esta respuesta determina el tipo de retrocontrol. Se reconocen dos tipos de retrocontrol: el **retrocontrol negativo** ocurre cuando la respuesta disminuye el estímulo original y es mucho más común que el **retrocontrol positivo**, el cual ocurre cuando la respuesta aumenta el estímulo original.

Para una mejor comprensión de los mecanismos de retrocontrol, se puede tomar como ejemplo un sistema de aire acondicionado, el cual también utiliza un sistema de retrocontrol negativo simple. Cuando el compresor produce suficiente aire frío para disminuir la temperatura por debajo del nivel establecido en el termostato, éste se dispara y apaga el compresor. En este sistema de retrocontrol negativo, el compresor detecta la temperatura más baja y disminuye su respuesta (cierra su producción de aire frío). Cuando la temperatura se vuelve a elevar por arriba del nivel ajustado, el retrocontrol negativo se suspende y el compresor se enciende de nuevo (para más información sobre retrocontrol negativo v. cuadro 21-1, consideraciones funcionales: regulación de la secreción hipofisaria).

Las actividades de las hormonas están controladas en forma constante en muchos niveles, desde los procesos biosintéticos moleculares hasta las consecuencias finales de la acción hormonal. En las secciones sobre la hipófisis, el hipotálamo y la glándula tiroides se comentan varios ejemplos de mecanismos de retrocontrol.

 HIPÓFISIS (GLÁNDULA PITUITARIA)

La **hipófisis** y el **hipotálamo,** la porción del encéfalo a la cual se une la hipófisis, están morfológica y funcionalmente vinculados en el control endocrino y neuroendocrino de otras glándulas endocrinas. Debido a que desempeñan papeles centrales en una variedad de sistemas reguladores de retrocontrol, con frecuencia se denominan *órganos maestros* del sistema endocrino. En el pasado, el control de la secreción hipofisaria efectuada por el hipotálamo se consideraba la función principal del **sistema neuroendocrino**. Sin embargo, el campo de la neuroendocrinología hoy se ha expandido para comprender

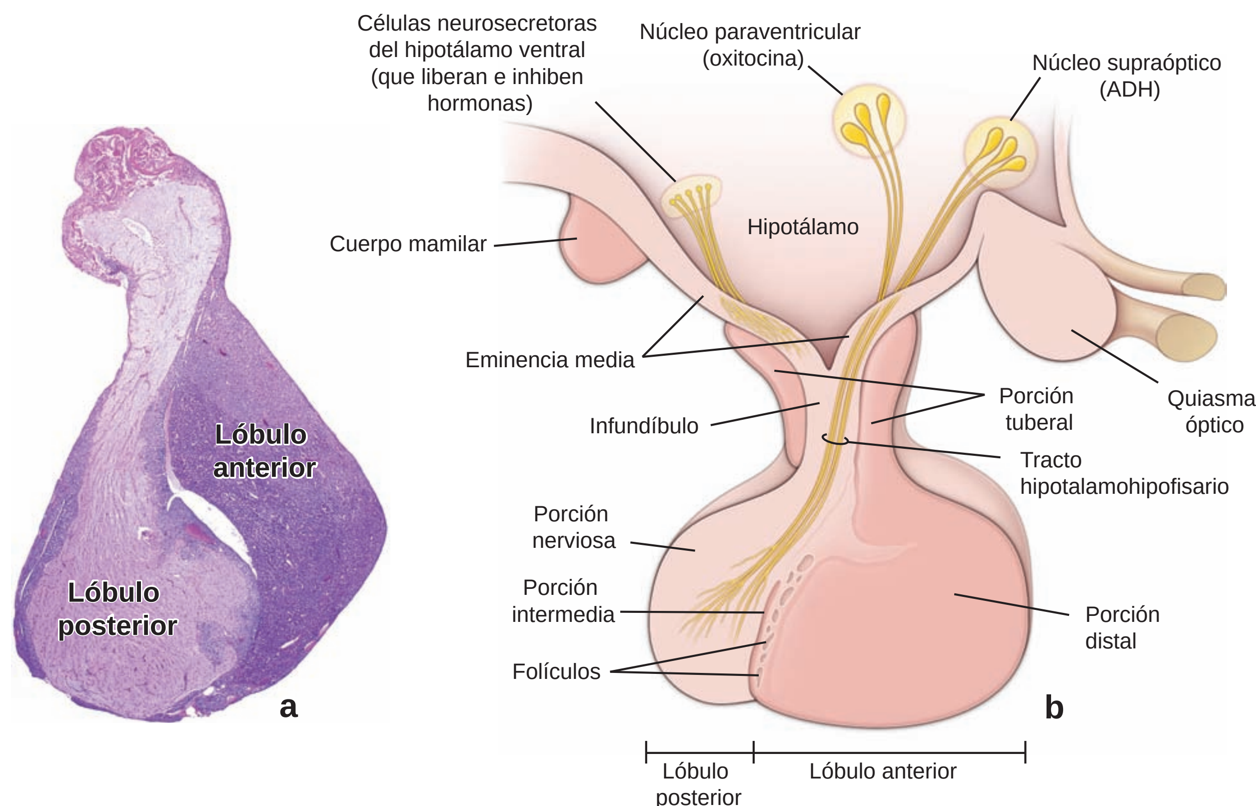


FIGURA 21-4 ▲ Hipófisis. a. Fotomicrografía de una hipófisis. Los lóbulos de la hipófisis pueden ser identificados según su aspecto, su ubicación y su interrelación. 7 X. **b.** Esta ilustración muestra las porciones de la hipófisis y las regiones relacionadas del hipotálamo. El lóbulo anterior de la hipófisis está compuesto por la porción distal, la porción tuberal y la porción intermedia; el lóbulo posterior está compuesto por el infundíbulo y la porción nerviosa. Obsérvese la distribución de los núcleos neurosecretores del hipotálamo. Los núcleos paraventriculares producen oxitocina y los núcleos supraópticos producen ADH. Estas hormonas son liberadas en la porción nerviosa del lóbulo posterior. Las células neurosecretoras de los núcleos ventrales del hipotálamo secretan hormonas liberadoras e inhibidoras, que son descargadas en los capilares (ubicados en la eminencia media y el infundíbulo) del sistema porta hipofisario para llegar a la porción distal del lóbulo anterior.

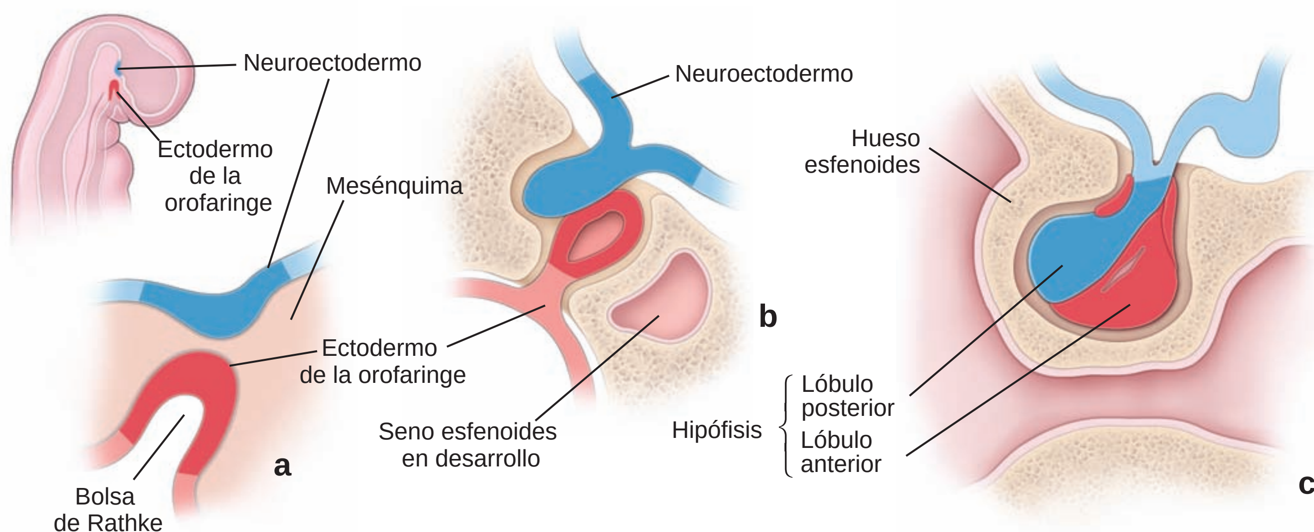


FIGURA 21-5 ▲ Desarrollo de la hipófisis. a. La hipófisis se desarrolla a partir de dos estructuras diferentes: un divertículo ectodérmico del piso de la orofaringe (bolsa de Rathke) y una extensión descendente del neuroectodermo del piso del diencéfalo. Esta ilustración muestra la relación entre estas dos estructuras en un embrión de 6 semanas. **b.** La hipófisis a las 10 semanas de desarrollo muestra tejido ectodérmico desde la orofaringe en estrecha proximidad con el tejido nervioso. La bolsa de Rathke está cerca de perder su conexión con la orofaringe. **c.** Las células de la bolsa de Rathke se dividen y se diferencian con rapidez en la porción distal y rodean el infundíbulo, el cual, junto con la porción nerviosa, forma el lóbulo posterior de la hipófisis derivado del neuroectodermo.

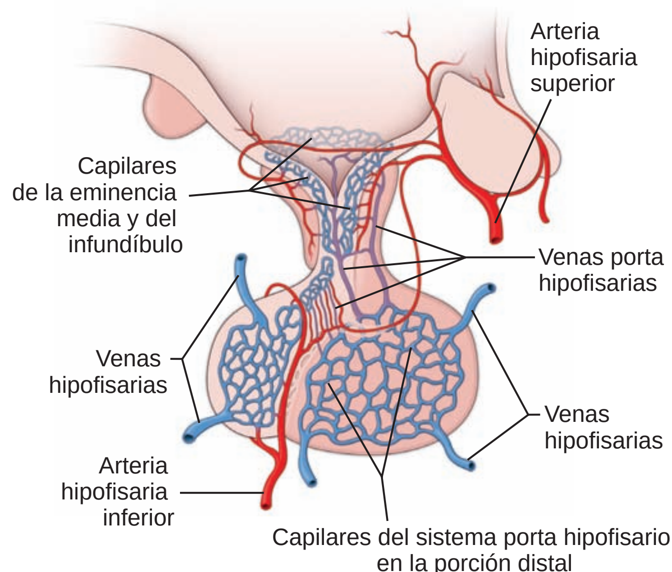


FIGURA 21-6 ▲ Diagrama de la irrigación sanguínea y del sistema porta hipotalamohipofisario de la hipófisis. Las arterias hipofisarias superior e inferior se originan a partir de las ramas de las arterias carótidas internas. La arteria hipofisaria superior irriga la porción tuberal, la eminencia media y el infundíbulo del hipotálamo y dan origen a la red capilar que drena en las venas porta hipofisarias. Estas venas dan origen a una segunda red capilar en la porción distal, donde se liberan las secreciones neuroendocrinas producidas en el hipotálamo y recolectadas en la eminencia media y el infundíbulo. La arteria hipofisaria inferior irriga la porción nerviosa y presenta muy pocas conexiones (si las hay) con el sistema porta hipotalamohipofisario. La sangre desde la hipófisis drena en el seno cavernoso y abandona la cavidad craneana a través de las venas yugulares internas.

múltiples interacciones recíprocas entre el sistema nervioso central (SNC), el sistema nervioso autónomo (SNA), el sistema endocrino y el sistema inmunitario en la regulación de la homeostasis y las respuestas conductuales a los estímulos ambientales. Por ejemplo, los ejes neuroendocrinos en el mantenimiento de la homeostasis energética se comentaron en el capítulo 9 (tejido adiposo).

Estructura macroscópica y desarrollo

La hipófisis está compuesta por tejido epitelial glandular y tejido nervioso (secretor).

La **hipófisis** es una glándula endocrina compuesta del tamaño de un guisante que pesa 0,5 g en los hombres y 1,5 g en las mujeres multíparas (es decir, una mujer que ha dado a luz dos veces o más). Se ubica en forma central en la base del cerebro y ocupa una depresión del hueso esfenoides con forma de silla de montar denominada **silla turca.** Un pedículo corto, el **infundíbulo**, y una red vascular conectan la hipófisis con el hipotálamo.

La hipófisis posee dos componentes funcionales (fig. 21-4):

- **Lóbulo anterior (adenohipófisis)**, que es el tejido epitelial glandular.
- **Lóbulo posterior (neurohipófisis)**, que el tejido nervioso secretor.

Estas dos porciones tienen diferente origen embrionario. El lóbulo anterior de la hipófisis deriva de una evaginación del **ectodermo de la orofaringe** hacia el encéfalo **(bolsa de Rathke)**. El lóbulo posterior de la hipófisis deriva de un brote que prolifera caudalmente (el futuro infundíbulo) desde el **neuroectodermo del piso del tercer ventrículo** (diencéfalo) del cerebro en desarrollo (fig. 21-5).

El **lóbulo anterior de la hipófisis** está compuesto por tres derivados de la bolsa de Rathke:

- **Porción distal**, que comprende la mayor parte del lóbulo anterior de la hipófisis y surge de la pared anterior engrosada de la bolsa de Rathke.
- **Porción intermedia**, que es un resto adelgazado de la pared posterior de la bolsa de Rathke que linda con la porción distal.
- **Porción tuberal**, que se desarrolla a partir de las paredes laterales engrosadas de la bolsa de Rathke y forma un collar o vaina alrededor del infundíbulo.

El infundíbulo embrionario da origen al **lóbulo posterior de la hipófisis** que está compuesto por las siguientes porciones:

- **Porción nerviosa**, que contiene axones neurosecretores y sus terminaciones.
- **Infundíbulo**, que es continuo con la **eminencia media** y contiene los axones neurosecretores que forman los **tractos hipotalamohipofisarios** (v. fig. 21-4).

Irrigación

El conocimiento sobre la inusual irrigación de la hipófisis es importante para entender sus funciones. La hipófisis está irrigada por dos grupos de vasos (fig. 21-6):

- **Arterias hipofisarias superiores**, que irrigan la porción tuberal, la eminencia media y el tallo infundibular. Estos vasos se originan a partir de las arterias carótidas internas y de la arteria comunicante posterior del polígono de Willis.
- **Arterias hipofisarias inferiores**, que irrigan principalmente la porción nerviosa. Estos vasos se originan exclusivamente en las arterias carótidas internas. Una observación funcional importante es que la mayor parte del lóbulo anterior de la hipófisis no posee una irrigación arterial directa.

El sistema porta hipotalamohipofisario provee el enlace crucial entre el hipotálamo y la hipófisis.

Las arterias que irrigan la porción tuberal, la eminencia media y el tallo infundibular dan origen a capilares fenestrados (el plexo capilar primario). Estos capilares drenan en venas porta, denominadas **venas porta hipofisarias**, que transcurren a lo largo de la porción tuberal y dan origen a una segunda red de capilares sinusoidales fenestrados (el plexo capilar secundario). Este sistema vascular transporta las secreciones neuroendocrinas de las neuronas hipotalámicas desde sus sitios de liberación en la eminencia media y el tallo infundibular directamente hasta las células de la porción distal.

La mayor parte de la sangre de la hipófisis drena en el seno cavernoso en la base del diencéfalo y después en la circulación sistémica. Sin embargo, algunos datos señalan que la sangre puede fluir a través de pequeñas venas porta desde la porción distal hasta la porción nerviosa y desde ahí puede continuar

TABLA 21-1 Hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis)

Hormona	Composición	PM (kDa)	Funciones principales
Hormona del crecimiento (somatotrofina, GH)	Proteína de cadena recta (191 aa)	21 700	Estimula el hígado y otros órganos para que sinteticen y secreten el factor de crecimiento símil insulina I (IGF-I), que a su vez estimula la división de las células progenitoras ubicadas en las placas de crecimiento y en el sistema osteomuscular, lo cual causa el crecimiento corporal.
Prolactina (PRL)	Proteína de cadena recta (198 aa)	22 500	Promueve el desarrollo de la glándula mamaria; inicia la formación de leche; estimula y mantiene la secreción de caseína, lactoalbúmina, lípidos e hidratos de carbono hacia la leche.
Hormona adrenocorticotrófica (ACTH)	Polipéptido pequeño (39 aa)	4 000	Estimula la secreción de glucocorticoides y gonadocorticoides (andrógenos suprarrenales) por la zona fasciculada y la zona reticular de la corteza suprarrenal y mantiene la estructura de ambas zonas.
Hormona foliculoestimulante (FSH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 111 aa)	28 000	Estimula el desarrollo folicular en el ovario y la espermatogénesis en los testículos.
Hormona luteinizante (LH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 116 aa)	28 300	Regula la maduración final del folículo ovárico, la ovulación y la formación del cuerpo lúteo; estimula la secreción de esteroides por el folículo y el cuerpo lúteo; en los varones, es indispensable para el mantenimiento de las células de Leydig (células intersticiales) del testículo y para que éstas secreten andrógenos.
Tirotrofina (TSH)	Glucoproteína de dos cadenas[a] (α, 92 aa; β, 112 aa)	28 000	Estimula el crecimiento de las células epiteliales tiroideas; estimula la producción y la liberación de tiroglobulina y hormonas tiroideas.

[a]Las cadenas α de FSH, LH y TSH son idénticas y están codificadas por un único gen; las cadenas β son específicas para cada hormona. *kDa*, kilodalton; *aa*, aminoácidos.

hacia el hipotálamo. Estas comunicaciones cortas proveen una vía mediante la cual las hormonas del lóbulo anterior de la hipófisis podrían ejercer un retrocontrol directo sobre el encéfalo sin tener que completar todo el circuito de la circulación sistémica.

Inervación

Los nervios que ingresan en el tallo infundibular y la porción nerviosa desde los núcleos hipotalámicos son componentes del lóbulo posterior de la hipófisis (v. más adelante la sección sobre neurohipófisis). Los nervios que ingresan en el lóbulo anterior de la hipófisis son fibras posganglionares del sistema nervioso autónomo y tienen función vasomotora.

Lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis)

El lóbulo anterior de la hipófisis regula otras glándulas endocrinas y algunos tejidos no endocrinos.

La mayor parte del **lóbulo anterior de la hipófisis** posee la organización típica del tejido endocrino. Las células están organizadas en grupos y cordones separados por capilares sinusoidales fenestrados de diámetro bastante grande. Estas células responden a señales del hipotálamo y sintetizan y secretan varias hormonas hipofisarias. Cuatro hormonas del lóbulo anterior, la **hormona adrenocorticotrófica (ACTH)**, la **hormona tiroestimulante o tirotrófica (TSH tirotrofina)**, la **hormona foliculoestimulante (FSH)** y **hormona luteinizante (LH)**, reciben el nombre de **hormonas tróficas** debido a que regulan la actividad de las células en otras glándulas endocrinas a lo largo del cuerpo. Las dos hormonas restantes del

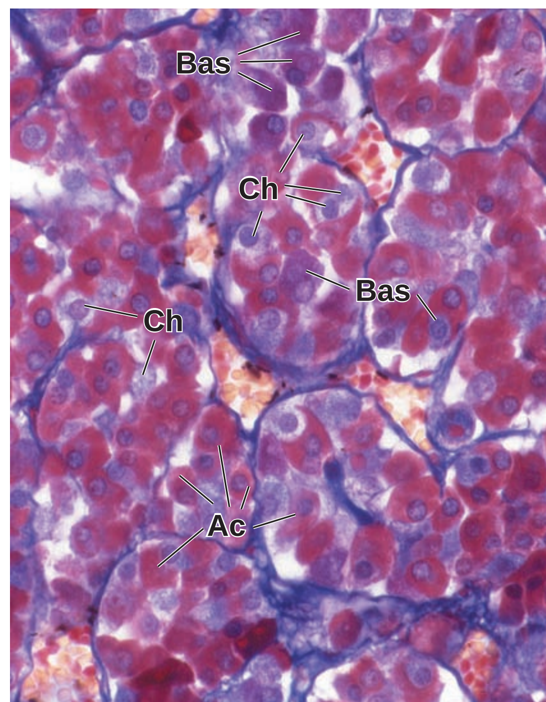


FIGURA 21-7 ▲ Porción distal. Esta muestra de la porción distal se ha teñido con escarlata cristal brillante, azul de anilina y amarillo de Martius para distinguir varios tipos de células y el estroma de tejido conjuntivo. Los cordones de células están rodeados por un estroma de tejido conjuntivo delicado teñido de *azul*. Los capilares sinusoidales se observan en estrecha asociación con el parénquima y contienen eritrocitos teñidos de *amarillo*. En la región que se muestra aquí, las células acidófilas *(Ac)* son el tipo celular más abundante. Su citoplasma se tiñe de color *rojo cereza*. Las células basófilas *(Bas)* se tiñen de *azul*. Las células cromófobas *(Ch)*, cuya cantidad es poca en esta región particular, casi no se han teñido. 640 X.

TABLA 21-2 Características tintoriales de las células encontradas en el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis)

Tipo celular	Porcentaje del total de células	Tinción general	Tinción específica	Producto
Somatotrofa (célula GH)	50	Acidófila	Naranja G (PAS -)	Hormona del crecimiento (GH)
Lactotrofa (célula PRL)	15–20	Acidófila	Naranja G (PAS -) Eritrosina de Herlant Carmosina de Brooke	Prolactina (PRL)
Corticotrofa (célula ACTH)	15–20	Basófila	Hematoxilina plúmbica (PAS +)	Proopiomelanocortina (POMC), que en seres humanos se fragmenta en adrenocorticotrofina (ACTH) y β-lipotrofina (β -LPH)
Gonadotrofa (células FSH y LH)	10	Basófila	Aldehído-fucsina Aldehído- tionina (PAS+)	Hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH)
Tirotrofa (célula TSH)	⊂5	Basófila	Aldehído-fucsina Aldehído-tionina (PAS +)	Tirotrofina (TSH)

lóbulo anterior, la **hormona del crecimiento (GH)** y la **prolactina (PRL)**, no son consideradas tróficas dado que actúan en forma directa sobre órganos diana que no son endocrinos. El carácter general y los efectos de las hormonas hipofisarias del lóbulo anterior se reseñan en la tabla 21-1.

Porción distal

Las células dentro de la porción distal varían en tamaño, forma y propiedades tintoriales.

Las células dentro de la **porción distal** están dispuestas en cordones y nidos con capilares entremezclados. El fundamento de las primeras descripciones de las células dentro de la porción distal radicaban sólo en las propiedades tintoriales de las vesículas de secreción dentro de las células. Mediante el uso de mezclas de colorantes ácidos y básicos (fig. 21-7), los histólogos identificaron tres tipos de células de acuerdo con su reacción tintorial, a saber, **basófilas (10 %)**, **acidófilas (40 %)** y **cromófobas (50 %)**. Sin embargo, esta clasificación no contiene información respecto de la actividad secretora hormonal o del rol funcional de estas células.

En la porción distal, mediante las reacciones inmunocitoquímicas se identifican cinco tipos celulares funcionales.

Todas las hormonas conocidas del lóbulo anterior de la hipófisis son pequeñas proteínas o glucoproteínas. Este hecho importante permitió identificar definitivamente tipos celulares específicos mediante prácticas de inmunocitoquímica (tabla 21-2). Estos estudios han clasificado las células del lóbulo anterior de la hipófisis en cinco tipos celulares:

- **Somatotrofas (células GH)** que se encuentran más comúnmente dentro de la porción distal y constituyen alrededor del 50 % de las células parenquimatosas en el lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células ovoides de tamaño mediano, exhiben núcleos redondeados ubicados en forma central y producen la **hormona del crecimiento (GH; somatotrofina)**. La presencia de vesículas

TABLA 21-3 Características microscópicas electrónicas de las células encontradas en el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis)

Tipo celular	Tamaño/Forma	Núcleo/Ubicación	Características/tamaño de la vesícula de secreción	Otras características citoplasmáticas
Somatotrofa	Mediano/ovoide	Redondeado/central, con nucléolos prominentes	Densas: 350 nm, muy juntas	Ninguna
Lactotrofa	Grande/poliédrica	Ovoide/central	Inactiva: 200 nm, escasas Activa: densas, pleomorfas, 600 nm, escasas	Aumento de lisosomas después de la lactación
Corticotrofa	Mediano/poliédrica	Redondeado/excéntrico	100–300 nm	Inclusiones lipídicas, lisosomas grandes, haces perinucleares de filamentos intermedios
Gonadotrofa	Pequeño/ovoide	Redondeado/excéntrico	Densas: 200–250 nm	Aparato de Golgi prominente, cisternas del RER distendidas
Tirotrofa	Grande/poliédrica	Redondeado/excéntrico	Densas: < 150 nm	Aparato de Golgi prominente con vesículas abundantes

RER, retículo endoplásmico rugoso.

eosinófilas en su citoplasma las clasifica como acidófilas. Tres hormonas regulan la liberación de GH desde las células somatotrofas. Dos de estas hormonas son hormonas liberadoras hipotalámicas de efectos opuestos: la **hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)**, que estimula la liberación de GH de las células somatotrofas y la **somatostatina**, que inhibe la liberación de GH por estas células. Recientemente, en el estómago se aisló una tercera hormona, un péptido de 28 aminoácidos llamado **grelina**. Es un poderoso estimulador de la secreción de GH y parece coordinar la ingesta de alimentos con la secreción de GH. Los tumores hormonalmente activos que se originan a partir de las células somatotrofas están asociados con la hipersecreción de GH y causan gigantismo en niños y acromegalia en adultos.

- **Lactotrofas (células PRL, mamotrofas)** que constituyen entre el 15 % y el 20 % de las células parenquimatosas en el lóbulo anterior de la hipófisis. Éstas son células poliédricas grandes, con núcleos ovoides que producen **prolactina (PRL)**. En su fase de almacenamiento, las células lactotrofas exhiben abundantes vesículas acidófilas (la característica histológica de un acidófilo). Cuando el contenido de estas vesículas se ha liberado, el citoplasma de las células lactotrofas no se tiñe (la característica histológica de una célula cromófoba). La secreción de PRL está bajo el control inhibidor de la **dopamina**, la catecolamina producida por el hipotálamo. Sin embargo, se sabe que la hormona liberadora de tirotrofina (TRH) y el **péptido inhibidor vasoactivo (VIP)** estimulan la síntesis y la secreción de PRL. Durante el embarazo y la lactancia, estas células sufren hipertrofia e hiperplasia y determinan que la hipófisis incremente su tamaño. Estos procesos son la causa del mayor tamaño de la hipófisis en las mujeres multíparas.
- **Corticotrofas (células ACTH)** también constituyen entre el 15 % y el 20 % de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células poliédricas de tamaño mediano, con núcleos redondeados y excéntricos, producen una molécula precursora de la **hormona adrenocorticotrófica (ACTH)** conocida como **proopiomelanocortina (POMC)**. Las células corticotrofas se tiñen como las basófilas y también son intensamente PAS (ácido periódico-reactivo de Schiff) positivas, debido a las porciones de hidratos de carbono asociados con la POMC. La POMC es escindida adicionalmente por enzimas proteolíticas que hay dentro de las células corticotrofas en varios fragmentos, a saber: ACTH, hormona β-lipotrofina (β-LPH), hormona estimuladora de melanocitos (MSH), β-endorfina y encefalina. La liberación de ACTH es regulada por la **hormona liberadora de corticotrofina (CRH)** producida por el hipotálamo.
- **Gonadotrofas (células FSH y LH)** que constituyen alrededor del 10 % de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células ovoides pequeñas con núcleos redondeados y excéntricos producen la **hormona luteinizante (LH)** y la **hormona foliculoestimulante (FSH)**. Éstas se encuentran dispersas a lo largo de la porción distal y se tiñen con intensidad tanto con colorantes básicos (de ahí que se clasifiquen como tipo celular basófilo) como con la reacción de PAS. Muchas células gonadotrofas son capaces de producir FSH y LH. Sin embargo, estudios inmunocitoquímicos indican que algunas células gonadotrofas producirían sólo una de estas dos hormonas. La liberación de FSH y LH es regulada por la **hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH)** producida por el hipotálamo. Tanto la FSH como la LH desempeñan un importante papel en los sistemas genitales masculino y femenino, lo cual se comenta en los capítulos 22 y 23.
- **Tirotrofas (células TSH)** que constituyen alrededor del 5 % de las células parenquimatosas del lóbulo anterior de la hipófisis. Estas células poliédricas grandes con núcleos redondeados y excéntricos, producen la hormona tirotrófica denominada **hormona estimulante del tiroides (TSH)**, la cual actúa sobre las células foliculares de la glándula tiroides para estimular la producción de la tiroglobulina y de hormonas tiroideas. Las células tirotrofas exhiben basofília citoplasmática (basófilas) y se tiñen intensamente con la reacción de PAS. La liberación de TSH se encuentra bajo el control hipotalámico de la **hormona liberadora de tirotrofina (TRH)**, que también estimula la secreción de PRL. La **somatostatina** posee un efecto inhibidor sobre las células tirotrofas y reduce la secreción de TSH.

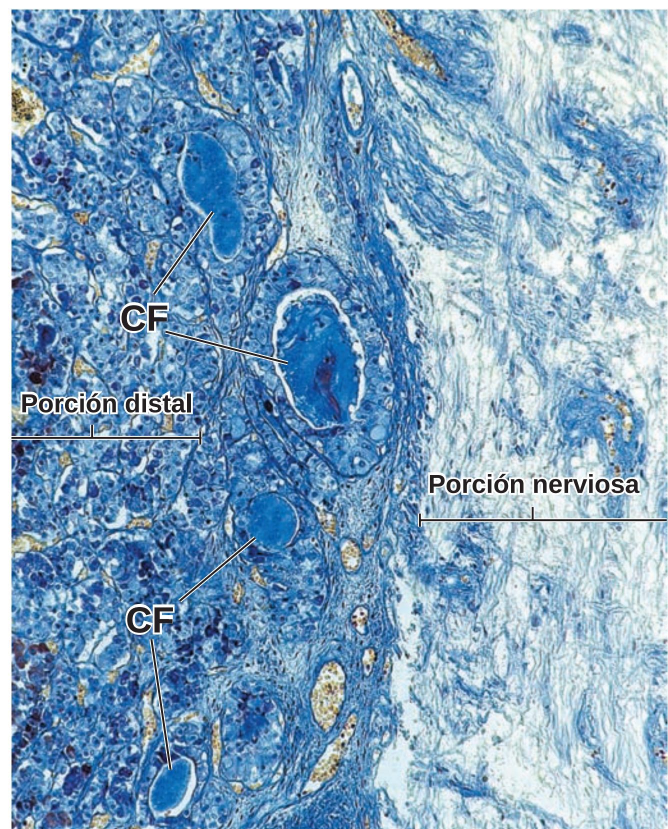


FIGURA 21-8 ▲ Fotomicrografía de la porción intermedia de la hipófisis de un ser humano adulto. En esta fotomicrografía de una muestra teñida con azul de toluidina se ve la porción intermedia localizada entre la porción distal *(a la izquierda)* y la porción nerviosa *(a la derecha)*. En los seres humanos, esta porción de la glándula es algo rudimentaria. Sin embargo, una característica distintiva de la porción intermedia es la presencia de folículos de diferentes tamaños llenos de coloides *(CF)* y pequeños cúmulos de células cromófobas y basófilas. 120 X.

Las características distintivas de los cinco tipos celulares del lóbulo anterior de la hipófisis son fácilmente visibles con

el microscopio electrónico de transmisión (MET). Estas características se reseñan en la tabla 21-3.

Además de los cinco tipos de células productoras de hormonas, el lóbulo anterior de la hipófisis contiene células foliculoestrelladas.

Las **células foliculoestrelladas** que están presentes en el lóbulo anterior de la hipófisis se caracterizan por su aspecto de estrella con evaginaciones citoplasmáticas que rodean las células productoras de hormonas. Tienen la capacidad de formar cúmulos celulares o folículos pequeños y no sintetizan hormonas. Las células foliculoestrelladas están interconectadas por uniones de hendidura que contienen la proteína conexina-43. Con fundamento en estudios inmunocitoquímicos y electrofisiológicos, se ha planteado la hipótesis de que la red de células foliculoestrelladas interconectadas por uniones de hendidura transmite señales desde la porción tuberal hacia la porción distal. Estas señales regularían la liberación de hormonas en todo el lóbulo anterior de la hipófisis. Por lo tanto, la **red foliculoestrellada** funcionaría en forma adicional del sistema venoso porta hipofisario. Hallazgos *in vitro* recientes de uniones de hendidura que interconectan no solo células foliculoestrelladas sino también células que producen hormonas, apoyan este mecanismo de señalización propuesto en el lóbulo anterior de la hipófisis.

Porción Intermedia

La porción intermedia rodea una serie de pequeñas cavidades quísticas que son restos de la luz de la bolsa de Rathke.

Las células parenquimatosas de la **porción intermedia** rodean los folículos llenos de coloide. Las células que revisten estos folículos parecen derivar de las células folículo estrelladas o de varias células secretoras de hormonas. El MET permite comprobar que estas células forman los complejos de unión apicales y presentan vesículas más grandes que aquellas que se encuentran en la porción distal. La índole de este coloide folicular aún no se ha determinado; sin embargo, con frecuencia contiene detritos celulares. La porción intermedia posee células **basófilas** y **cromófobas** (fig. 21-8). Con frecuencia, las células basófilas y las cavidades quísticas se extienden dentro de la porción nerviosa.

La función de las células de la porción intermedia en los seres humanos no está aún dilucidada. No obstante, de los estudios de otras especies se sabe que las células basófilas poseen vesículas dispersas en su citoplasma que contie-

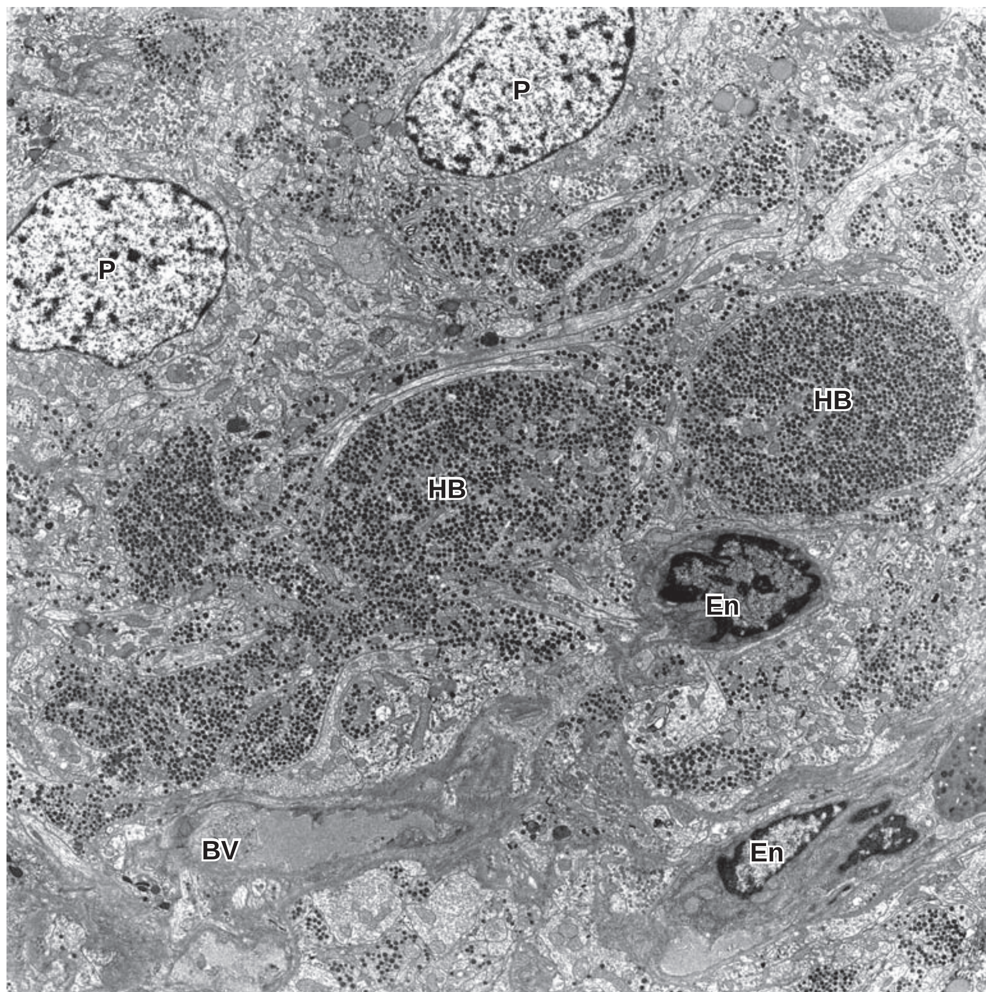


FIGURA 21-9 ▲ Fotomicrografía electrónica de los cuerpos de Herring en el lóbulo posterior de una rata. Las porciones dilatadas de los axones cerca de sus terminales, denominadas cuerpos de Herring *(HB)* contienen numerosas vesículas neurosecretoras llenas de oxitocina o ADH. Están rodeadas por las células gliales especializadas llamadas pituicitos *(P)*. Obsérvese que los cuerpos de Herring se encuentran en estrecha proximidad con los vasos sanguíneos *(BV)*, sobre todo capilares fenestrados, revestidos por células endoteliales *(En)*. 6 000 X (gentileza del Dr. Holger Jastrow).

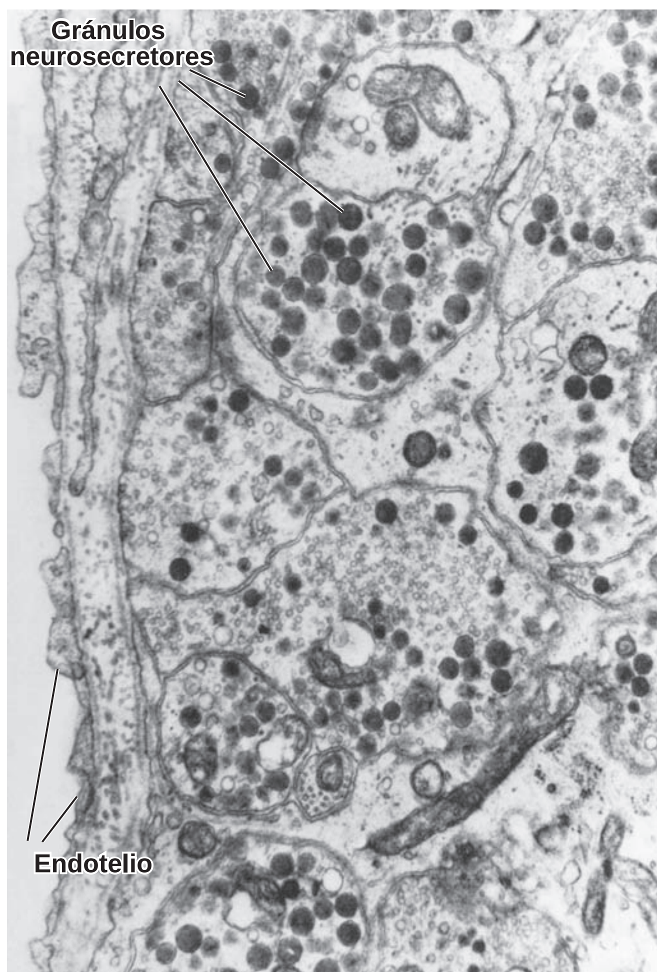


FIGURA 21-10 ▲ Fotomicrografía electrónica del lóbulo posterior de una rata. Los gránulos neurosecretores y las pequeñas vesículas están presentes en las porciones terminales de las evaginaciones axónicas de las fibras del tracto hipotalamohipofisario. Los capilares con el endotelio fenestrado están en estrecha proximidad con las terminales nerviosas. 20 000 X (gentileza de los Dres. Sanford L. Palay y P. Orkland).

nen **α-endorfina** o **β-endorfina** (un compuesto relacionado con la morfina). En las ranas, las células basófilas producen **hormonas estimulantes de melanocitos (MSH)**, que estimulan la producción de pigmentos en los melanocitos y la dispersión de pigmentos en los melanóforos. En los seres humanos, la MSH no es una hormona funcional bien definida sino un subproducto del procesamiento postraduccional de la β-LPH. Debido a que en la porción intermedia humana hay una cantidad reducida de MSH, se considera que las células basófilas de esta porción son **corticotrofas**.

Porción tuberal

La porción tuberal es una extensión del lóbulo anterior a lo largo del infundíbulo con forma de tallo.

La **porción tuberal** es una región muy vascularizada que contiene venas del sistema hipotalamohipofisario. Las células parenquimatosas están dispuestas en cúmulos o cordones pequeños en asociación con los vasos sanguíneos. En esta región hay nidos dispersos de células pavimentosas y pequeños folículos revestidos con células cúbicas. Estas células con frecuencia muestran inmunorreactividad para ACTH, FSH, y LH.

Lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis)

El lóbulo posterior de la hipófisis es una extensión del sistema nervioso central (SNC) que almacena y libera productos de secreción sintetizados en el hipotálamo.

El **lóbulo posterior de la hipófisis**, también conocido como neurohipófisis, consiste en la **porción nerviosa** y el **infundíbulo** que la conecta con el hipotálamo. La porción nerviosa, el lóbulo nervioso de la hipófisis, contiene los axones amielínicos y sus terminaciones nerviosas de alrededor de 100 000 **neuronas neurosecretoras** cuyos somas se ubican en los **núcleos supraópticos** y los **núcleos paraventriculares** del hipotálamo. Los axones forman el **tracto hipotalamohipofisario** y son únicos en dos aspectos. En primer lugar, no terminan en otras neuronas o células diana sino que lo hacen en estrecha proximidad con la red capilar fenestrada de la porción nerviosa. En segundo lugar, las neuronas contienen vesículas de secreción en todas sus partes (es decir, el soma, el

TABLA 21-4 Hormonas del lóbulo posterior de la hipófisis (neurohipófisis)

Hormona	Composición	Fuente	Funciones principales
Oxitocina	Polipéptido que contiene 9 aminoácidos	Somas neuronales localizados en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo[a]	Estimula la actividad de las células contráctiles que rodean los conductos de las glándulas mamarias para que se expulse la leche; estimula la contracción de las células musculares lisas en el útero durante el embarazo.
Hormona antidiurética (ADH; vasopresina)	Polipéptido que contiene 9 aminoácidos; dos formas: arginina-ADH (más común en seres humanos) y lisina-ADH	Somas neuronales localizados en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo[a]	Reduce el volumen de orina al aumentar la reabsorción de agua por los conductos colectores del riñón; reduce el ritmo de la transpiración en respuesta a la deshidratación; incrementa la presión arterial por la estimulación de las contracciones de las células musculares lisas en la pared de las arteriolas.

[a]Estudios inmunocitoquímicos indican que la oxitocina y la ADH son producidas por grupos separados de neuronas dentro de los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Estudios bioquímicos han demostrado que el núcleo supraóptico contiene cantidades iguales de ambas hormonas, mientras que el núcleo paraventricular contiene más oxitocina que ADH, pero menos que la cantidad hallada en el núcleo supraóptico.

CUADRO 21-2 Correlación clínica: principios de las endocrinopatías

Las anomalías de los mecanismos de señalización que coordinan y controlan la función de múltiples órganos y procesos biológicos son el fundamento de muchas enfermedades endocrinas. La bioquímica clásica, la fisiología y los avances en biología celular y molecular y en genética combinados con las observaciones clínicas, pueden explicar los mecanismos de la acción hormonal y de las patologías endocrinas. Las endocrinopatías pueden clasificarse en cuatro categorías principales:

- **Producción excesiva de hormona.** La causa más común de la sobreproducción hormonal es el incremento de la cantidad total de las células que producen una hormona específica. Un ejemplo de este mecanismo es el hipertiroidismo (enfermedad de Graves, véase la recuadro 21-4). En resumen, la presencia de anticuerpos anómalos que imitan la acción de la TSH estimula un aumento drástico de la cantidad de células tiroideas. En algunos casos, el aumento de la secreción hormonal está relacionado con una anomalía genética que afecta la regulación de la síntesis y la liberación de la hormona. Además, la mutación de genes supresores de tumores y de protooncogenes puede favorecer la proliferación de células mutantes que producen la hormona específica. Esto ocurre en general en las células del lóbulo anterior de la hipófisis.
- **Producción insuficiente de hormona.** La producción insuficiente de hormona puede ser el resultado de la destrucción de un órgano endocrino por un proceso patológico (p. ej., tuberculosis de las glándulas suprarrenales) o por autoinmunidad (p. ej., enfermedad de Hashimoto, en la cual, los anticuerpos anómalos atacan las células productoras de hormonas tiroideas y las destruyen). Además, las anomalías genéticas que conducen a un desarrollo defectuoso de las glándulas endocrinas (p. ej., hipogonadismo hipogonadotrófico), a la alteración de la síntesis hormonal (p. ej., supresión del gen GH), o la regulación anómala de la secreción hormonal (p. ej., hipoparatiroidismo asociado con la mutación del receptor sensible al calcio que se expresa en las células paratiroideas) pueden causar la reducción de la concentración sérica o la ausencia de hormonas activas. También puede ser una causa la lesión iatrógena de las glándulas endocrinas, como ocurre cuando durante una tiroidectomía (resección de la glándula tiroides) por error se extirpan las glándulas paratiroides.
- **Alteración de las respuestas de los tejidos a las hormonas.** Esta categoría de endocrinopatía con frecuencia se debe a una variedad de mutaciones genéticas de los receptores de hormonas (p. ej., TSH, LH y PTH). En los pacientes diabéticos, la resistencia a la insulina en los músculos y en el hígado es causada sobre todo por las señales que se originan en el tejido adiposo (véase el Cap. 9).
- **Tumores de las glándulas endocrinas.** La mayor parte de los tumores de las glándulas endocrinas son hormonalmente activos y producen un exceso de hormonas. No obstante, algunos tumores de las glándulas endocrinas no sintetizan hormonas sino que comprimen los órganos vecinos o causan la destrucción de otros órganos debido a metástasis. Un ejemplo de dicho tumor es el cáncer de tiroides que puede generar metástasis en todo el organismo sin presentar signos de producción excesiva de hormona tiroidea (hipertiroidismo).

Las hormonas se utilizan para tratar endocrinopatías. Un uso común es en la forma de **tratamiento de reemplazo hormonal** cuando una glándula endocrina específica no se desarrolla o cesa su producción de la hormona necesaria. Las hormonas y sus análogos sintéticos pueden utilizarse para suprimir los efectos de otras hormonas. En general, las hormonas tiroideas y esteroides pueden administrase por vía oral, mientras que las hormonas proteicas (p. ej., insulina, GH) requieren ser inyectadas. Las innovaciones tecnológicas recientes, como las minibombas computarizadas y las inyecciones intramusculares de depósito, han hecho más manejable el tratamiento para los pacientes.

axón y el telodendrón). Debido a su intensa actividad secretora, las neuronas poseen corpúsculos de Nissl bien desarrollados y en este aspecto se parecen a las células del asta ventral y a las células ganglionares.

El lóbulo posterior de la hipófisis *no es una glándula endocrina*. En cambio, es un **sitio de almacenamiento para las neurosecreciones** de las neuronas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los axones amielínicos transportan productos neurosecretores hacia la porción nerviosa. Otras neuronas de los núcleos hipotalámicos (que se describen más adelante) también liberan sus productos de secreción en la red capilar fenestrada del infundíbulo, el primer lecho capilar del sistema porta hipotalamohipofisario.

El microscopio electrónico permite distinguir morfológicamente tres vesículas de neurosecreción bien definidas en las terminaciones nerviosas de la porción nerviosa.

En la porción nerviosa existen tres tamaños de vesículas limitadas por membrana:

- **Vesículas de neurosecreción** con diámetros que oscilan entre 10 nm y 30 nm que se acumulan en las terminaciones axónicas. También forman acumulaciones que dilatan porciones de los axones cerca de las terminales (fig. 21-9). Estas dilataciones, denominadas **cuerpos de Herring**, son visibles con el microscopio óptico (lámina 81, pág. 839). Con el microscopio electrónico, además de vesículas de neurosecreción abundantes, los cuerpos de Herring contienen mitocondrias, algunos microtúbulos y cisternas del REL (fig. 21-10).
- Las terminaciones nerviosas también contienen vesículas de 30 nm con acetilcolina. Estas vesículas desempeñarían un papel específico en la liberación de las vesículas de neurosecreción.
- Las vesículas más grandes, de entre 50 nm y 80 nm, que se asemejan a las vesículas de núcleo denso de la médula suprarrenal y de las terminaciones nerviosas adrenérgicas, están presentes en la misma terminal que las vesículas limitadas por membrana. Las vesículas de neurosecreción limitadas por membrana que se agrupan para formar los

CUADRO 21-3 Correlación clínica: patologías asociadas con la secreción de ADH.

La falta o disminución de la producción de ADH conduce a un trastorno conocido como **diabetes insípida**, que se caracteriza por poliuria (producción de un gran volumen de orina diluida, hasta 20 litros por día) con orina hipotónica e insípida. Las personas con este trastorno presentan sed extrema, lo que permite contrarrestar la pérdida de agua mediante la ingesta de una gran cantidad de líquidos. Esta enfermedad comúnmente es causada por lesiones en la cabeza, tumores u otras lesiones que pueden dañar el hipotálamo o el lóbulo posterior de la hipófisis. Esta forma de la enfermedad se clasifica como **diabetes insípida hipotalámica** en contraste con la **diabetes insípida nefrógena**, en la cual la secreción de ADH es normal o elevada, pero hay una falta de respuesta renal a las concentraciones de ADH circulante. La diabetes nefrógena suele ser un trastorno congénito relacionado con la mutación del gen de los conductos acuosos de las acuaporinas-2 (AQP-2) o diferentes mutaciones del receptor ADH V2 en los túbulos renales. La diabetes insípida hipotalámica a menudo suele tratarse con la administración de análogos sintéticos de ADH (desmopresina), mientras que el tratamiento del tipo nefrógeno de esta enfermedad está dirigido a la reducción del volumen urinario. Concentraciones anómalamente elevadas de ADH se detectan en el **síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH)**, que se caracteriza por hiponatremia (baja concentración de sodio en el suero), reducción de la osmolalidad sérica asociada con una excesiva excreción urinaria de sodio y aumento de la osmolalidad de la orina. En el SIADH, la concentración elevada de ADH aumenta la absorción de agua, lo cual conduce a la producción de orina concentrada, a la incapacidad de excretar agua y a la hiponatremia que es consecuencia del exceso de agua y no de la insuficiencia de sodio. El aumento de la secreción de ADH puede relacionarse con trastornos del SNC (tumores, lesiones, infecciones o accidentes cerebrovasculares), enfermedades pulmonares (neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, absceso pulmonar o tuberculosis), tumores que secretan ADH (carcinoma pulmonar de las células pequeñas, tumores del páncreas, timoma o linfomas) y ciertos fármacos (antiinflamatorios, nicotina, diuréticos y muchos otros). El tratamiento del SIADH depende de la etiología subyacente e incluye restricciones de líquidos así como el tratamiento farmacológico. En la actualidad se encuentra disponible un antagonista del receptor de ADH V2 (Conivaptan) que mejora la hiponatremia y aumenta la diuresis de agua libre sin pérdida de otros iones en la orina de pacientes con SIADH.

TABLA 21-5 Hormonas reguladoras hipotalámicas

Hormona	Composición	Fuente	Funciones principales
Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)	Dos formas en los seres humanos: polipéptidos de 40 y 44 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en el núcleo arcuato del hipotálamo	Estimula la secreción y la expresión génica de la GH por las somatotrofas.
Somatostatina	Dos formas en los seres humanos: polipéptidos de 14 y 28 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos periventricular, paraventricular y arcuato del hipotálamo	Inhibe la secreción de la GH por los somatotrofas y la TSH por los tirotrofas; inhibe la secreción de insulina por las células B de los islotes pancreáticos
Dopamina	Catecolamina (derivados de aminoácidos)	Somas de neuronas ubicadas en el núcleo arcuato del hipotálamo	Inhibe la secreción de PRL por los lactotrofas
Hormona liberadora de corticotrofina (CRH)	Polipéptido de 41 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos arcuato, periventricular y paraventricular medial del hipotálamo	Estimula la secreción de ACTH por las corticotrofas; estimula la expresión génica para POMC en las corticotrofas
Hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH)	Polipéptido de 10 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas en los núcleos arcuato, ventromedial, dorsal y paraventricular del hipotálamo	Estimula la secreción de LH y FSH por las gonadotrofas
Hormona liberadora de tirotrofina (TRH)	Polipéptido de 3 aminoácidos	Somas de neuronas ubicadas cerca de los núcleos ventromedial, dorsal y paraventricular del hipotálamo	Estimula la secreción y la expresión génica de TSH por las tirotrofas; estimula la síntesis y la secreción de PRL

ACTH, adrenocorticotrofina; *FSH*, hormona foliculoestimulante; *GH*, hormona del crecimiento; *LH*, hormona luteinizante; *POMC*, proopiomelanocortina; *PRL*, prolactina; *TSH*, tirotrofina.

cuerpos de Herring, contienen **oxitocina** u **hormona antidiurética** (**ADH**; también llamada **vasopresina**) (tabla 21-4). Cada hormona es un pequeño péptido de nueve aminoácidos. Las dos hormonas difieren sólo en dos aminoácidos. Cada vesícula también contiene **ATP** y **neurofisina**, una proteína que se une a la hormona por enlaces no covalentes. La oxitocina y la ADH son sintetizadas como parte de una molécula grande que incluye la hormona y su neurofisina específica. La molécula grande es proteolíticamente escindida en la hormona y la neurofisina a medida que se traslada desde el soma neuronal hacia la terminal axónica. La tinción inmunocitoquímica demuestra que la oxitocina y la ADH son secretadas por diferentes células en los núcleos hipotalámicos.

La ADH facilita la reabsorción de agua de los túbulos distales y en los conductos colectores del riñón porque modifica la permeabilidad de las células al agua.

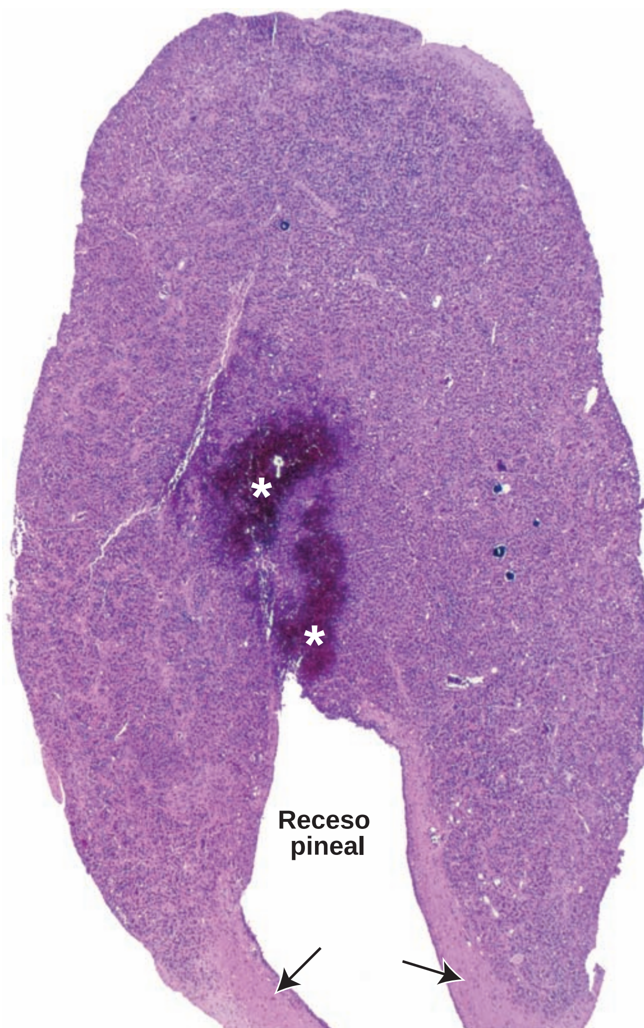


FIGURA 21-11 ▲ Fotomicrografía de la glándula pineal infantil. Preparación teñida con H&E de un corte medio a través de la glándula con forma de piña. El extremo anterior cónico de la glándula aparece en la parte *superior* de la fotomicrografía. Las *flechas* indican la parte de la glándula que se conecta con la comisura posterior. La glándula está formada por una invaginación de la porción posterior del techo del tercer ventrículo (diencéfalo). Las áreas oscuras indicadas por los *asteriscos* se deben a una hemorragia dentro de la glándula. 25 X.

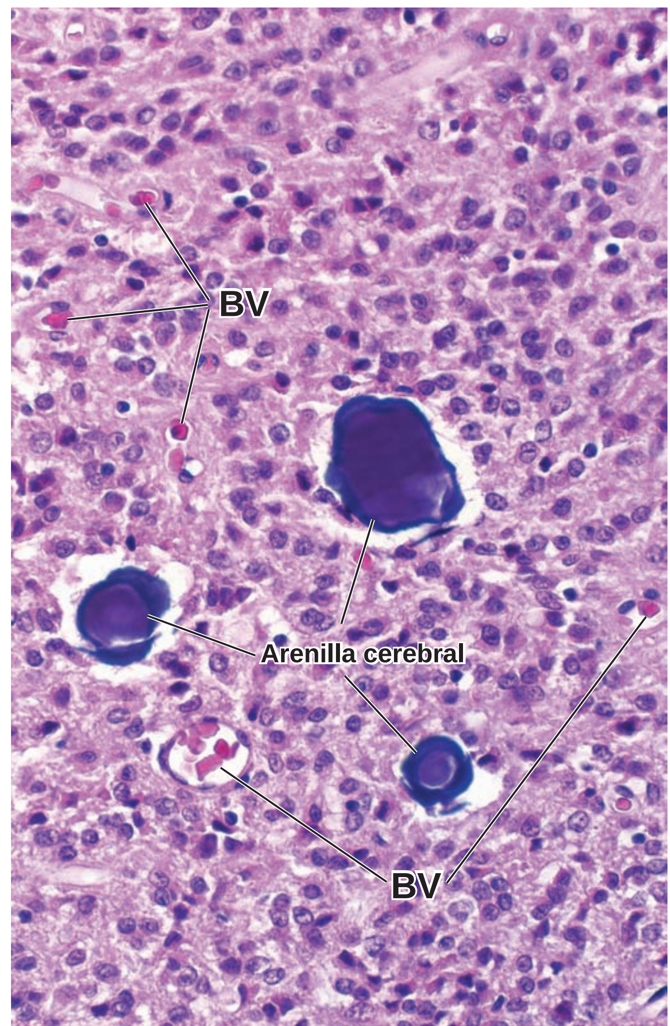


FIGURA 21-12 ▲ Fotomicrografía de la glándula pineal humana. Esta fotomicrografía con más aumento muestra las concreciones características denominadas *arenillas cerebrales* o *acérvulos cerebrales*. Los pinealocitos (células principales de la glándula pineal), que constituyen la mayoría de las células observadas en la muestra, están dispuestas en aglomeraciones o cordones. Los vasos sanguíneos (*BV*) que contienen eritrocitos se ven sin dificultad; también hay muchos otros vasos sanguíneos pero no se reconocen con este aumento porque no contienen eritrocitos. 250 X.

El nombre original de la ADH, vasopresina, proviene de la observación de que grandes dosis no fisiológicas aumentan la presión arterial porque favorecen la contracción del músculo liso en pequeñas arterias y arteriolas. Sin embargo, las concentraciones fisiológicas de ADH sólo tienen efectos mínimos sobre la presión arterial. La **ADH** es la hormona principal que participa en la regulación de la **homeostasis hídrica** y la **osmolaridad de los líquidos corporales.** El efecto fisiológico primario de la ADH en el riñón es la inserción de conductos acuosos (acuaporinas) en las células de los túbulos contorneados distales y de los conductos colectores, lo que incrementa la permeabilidad al agua. La inserción de la acuaporina-2 (AQP-2) en el dominio apical y la acuaporina-3 (AQP-3) en el dominio basolateral de estas células causa una rápida reabsorción de agua a través del epitelio tubular. La ADH actúa a través de su receptor V2 específico sobre las células del dominio basolateral que revisten los túbulos contorneados distales y los conductos colectores; la mutación de este receptor es responsable de la **diabetes insípida nefrógena** (cuadro 21-3).

TABLA 21-6 Hormonas de la glándula pineal

Hormona	Composición	Fuente	Funciones principales
Melatonina	Indolamina (*N*-acetil-5-metoxitriptamina)	Pinealocitos	Regula los ritmos corporales diarios y el ciclo día/noche (ritmos circadianos); inhibe la secreción de GnRH y regula la actividad esteroidógena de las gónadas, en particular en lo relacionado con el ciclo menstrual; en los animales, influye la actividad sexual estacional.

GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

La osmolalidad plasmática y el volumen sanguíneo son verificados por receptores especializados del sistema cardiovascular (p. ej., cuerpos carotídeos y aparato yuxtaglomerular). Un incremento de la osmolalidad o una reducción del volumen sanguíneo estimulan la liberación de ADH. Además, los somas de las neuronas secretoras hipotalámicas pueden servir también como osmorreceptores que inician la liberación de ADH. El dolor, los traumatismos, el estrés emocional y los compuestos químicos como la nicotina, también estimulan la liberación de ADH.

La oxitocina promueve la contracción del músculo liso uterino y de las células mioepiteliales mamarias.

La **oxitocina** es un promotor de la contracción del músculo liso más poderoso que la ADH. Su efecto primario incluye la promoción de la contracción de:

- El **músculo liso uterino** durante el orgasmo, la menstruación y el parto. A medida que el parto se acerca, las células musculares lisas uterinas muestran un aumento de la capacidad de respuesta a la oxitocina de alrededor de 200 veces. Esto está acompañado por el incremento de la formación de las uniones de hendidura entre las células musculares lisas y el incremento de la densidad de los receptores de oxitocina.
- Las **células mioepiteliales** de los alvéolos secretores y los conductos alveolares de la glándula mamaria. La secreción de oxitocina es desencadenada por estímulos nerviosos que llegan al hipotálamo. Estos estímulos inician un reflejo neurohumoral que se parece a un reflejo sensitivomotor simple. En el útero, el **reflejo neurohumoral** se inicia por la distensión de la vagina y del cuello uterino. En la mama, el reflejo se inicia por el **acto de amamantar** (**succión**). La contracción de las células mioepiteliales que rodean la base de las células secretoras alveolares y de las células de los conductos más grandes hace que la leche sea liberada y atraviese los conductos que desembocan en el pezón (es decir, la eyección láctea) (v. pág. 933).

Los **análogos sintéticos de la oxitocina** suelen ser utilizados en las bombas de infusión intravenosa para iniciar y fortalecer las contracciones uterinas durante el **trabajo de parto** activo. Los preparados nasales de oxitocina también son utilizados para promover la eyección láctea en las mujeres que amamantan.

El pituicito es la única célula específica del lóbulo posterior de la hipófisis.

Además de la gran cantidad de axones y telodendrones de las neuronas neurosecretoras hipotalámicas, el lóbulo posterior de la hipófisis contiene fibroblastos, mastocitos y células gliales especializadas denominadas **pituicitos** asociadas con capilares fenestrados. Estas células tienen forma irregular, con varias ramificaciones y se parecen a los astrocitos. Sus núcleos son redondeados u ovoides y en el citoplasma hay vesículas con pigmento. Al igual que la astroglia, los pituicitos poseen filamentos intermedios específicos formados por las **proteínas ácidas fibrilares gliales (GFAP)**. Los pituicitos suelen poseer evaginaciones que terminan en el espacio perivascular. Debido a sus muchas evaginaciones y las relaciones con la sangre, el pituicito desempeña una función de sostén similar al de los astrocitos en el resto del SNC (v. pág. 406).

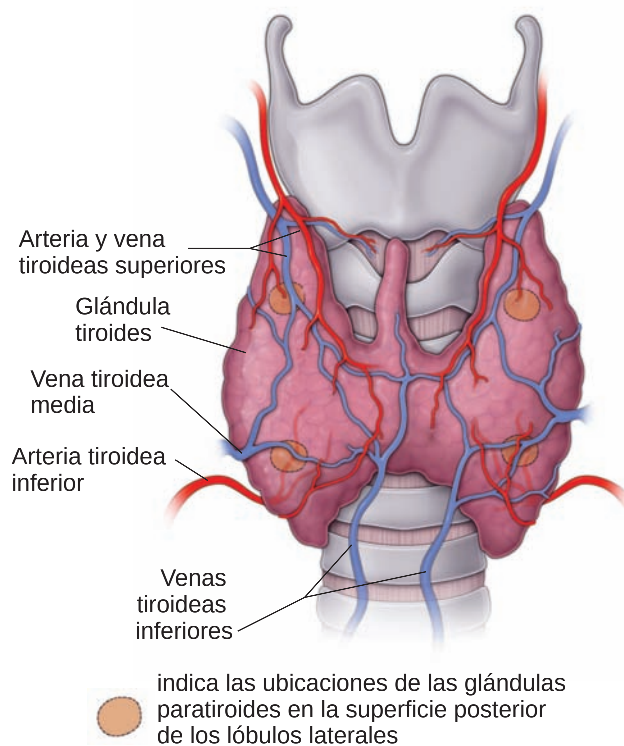


FIGURA 21-13 ▲ Topografía e irrigación sanguínea de la glándula tiroides. Esta ilustración muestra la ubicación de la glándula tiroides en la región anterior del cuello en estrecha proximidad con la tráquea y los cartílagos laríngeos. La glándula está compuesta por dos lóbulos laterales conectados por un istmo. En cerca del 40 % de los casos, la glándula tiroides exhibe un lóbulo piramidal, que es un remanente del conducto tirogloso, una conexión del desarrollo con la base de la lengua. La glándula tiroides es irrigada por la sangre de las arterias tiroideas superior e inferior y la sangre de la glándula es drenada por las venas tiroideas superior, media e inferior. En la superficie posterior (profunda) de los lóbulos laterales, existen dos pares de estructuras ovoides pequeñas que se denominan glándulas paratiroides superior e inferior. Obsérvese la ubicación de las áreas definidas de las glándulas paratiroides visibles de la vista anterior.

HIPOTÁLAMO

El hipotálamo regula la actividad de la hipófisis.

El **hipotálamo** está ubicado en el medio de la base del cerebro y rodea la porción ventral del tercer ventrículo. Coordina la mayoría de las funciones endocrinas del cuerpo y sirve como uno de los principales centros de control del sistema nervioso autónomo. Algunas de las funciones que regula incluyen la presión arterial, la temperatura corporal, el equilibrio de líquidos y electrolitos, el peso corporal y el apetito. El hipotálamo sintetiza una gran cantidad de productos de neurosecreción. Además de **oxitocina** y **ADH**, las neuronas hipotalámicas secretan polipéptidos que promueven e inhiben la secreción y liberación de hormonas desde el lóbulo anterior de la hipófisis (tabla 21-5). Estos **polipéptidos hipotalámicos** también se acumulan en las terminaciones nerviosas cercanas a la eminencia media y al tallo infundibular y son liberados en el lecho capilar del **sistema porta hipotalamohipofisario** para su transporte hacia la porción distal de la hipófisis.

Un sistema de retrocontrol regula la función endocrina en dos niveles: la producción hormonal en la hipófisis y la producción de hormonas liberadoras en el hipotálamo.

La concentración circulante de un producto de secreción específico de un órgano diana, una hormona o su metabolito, puede actuar en forma directa sobre las células del lóbulo anterior de la hipófisis o el hipotálamo para regular la secreción de las hormonas liberadoras hipotalámicas (v. fig. 21-18 bajo el nombre de “glándula tiroides” para obtener un ejemplo del circuito de retrocontrol hipotálamo-hipófisis-tiroides). Los dos niveles de retrocontrol permiten una sensibilidad exquisita en el control de la función secretora. La hormona misma regula la actividad secretora de las células en el hipotálamo y la hipófisis que regulan su secreción.

Además, la información de la mayoría de los estímulos fisiológicos y psicológicos que llegan al cerebro también alcanza el hipotálamo. El circuito de retrocontrol hipotalamohipofisario proporciona un mecanismo regulador por el cual la información general del SNC contribuye a la regulación del lóbulo anterior de la hipófisis y, en consecuencia, a la regulación de todo el sistema endocrino.

La secreción de los péptidos reguladores hipotalámicos es el mecanismo primario por el cual los cambios en el estado emocional se traducen en cambios en el estado homeostático fisiológico.

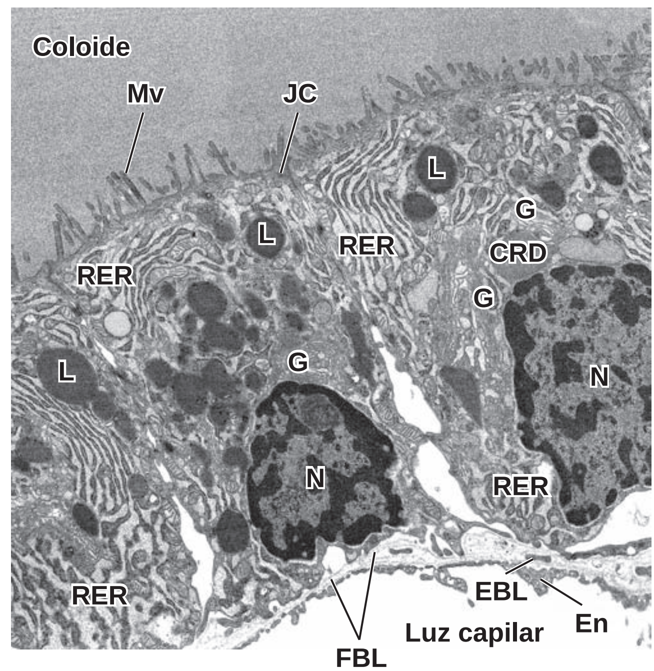


FIGURA 21-15 ▲ Fotomicrografía electrónica de las células foliculares en la glándula tiroides de una rata. Esta fotomicrografía electrónica muestra una sola capa de epitelio que contiene células foliculares cilíndricas bajas. Las superficies apicales con microvellosidades *(Mv)* visibles están en contacto con el coloide, mientras que las superficies basales de las células foliculares se ubican sobre la lámina basal *(FBL)*. Un estrecho espacio de tejido conjuntivo extracelular separa las células foliculares de la luz del capilar. Obsérvese que las células endoteliales fenestradas *(En)* que revisten la luz capilar se ubican sobre la lámina basal *(EBL)*. La acumulación de lisosomas *(L)* y las inclusiones de reabsorción de coloide *(CRD)*, el gran aparato de Golgi *(G)*, el retículo endoplásmico rugoso *(RER)* y la presencia de espacios intercelulares dilatados son indicadores de una intensa actividad de las células foliculares. *N*, núcleo; *JC*, complejo de unión. 14 000 X (gentileza del Dr. Holger Jastrow.)

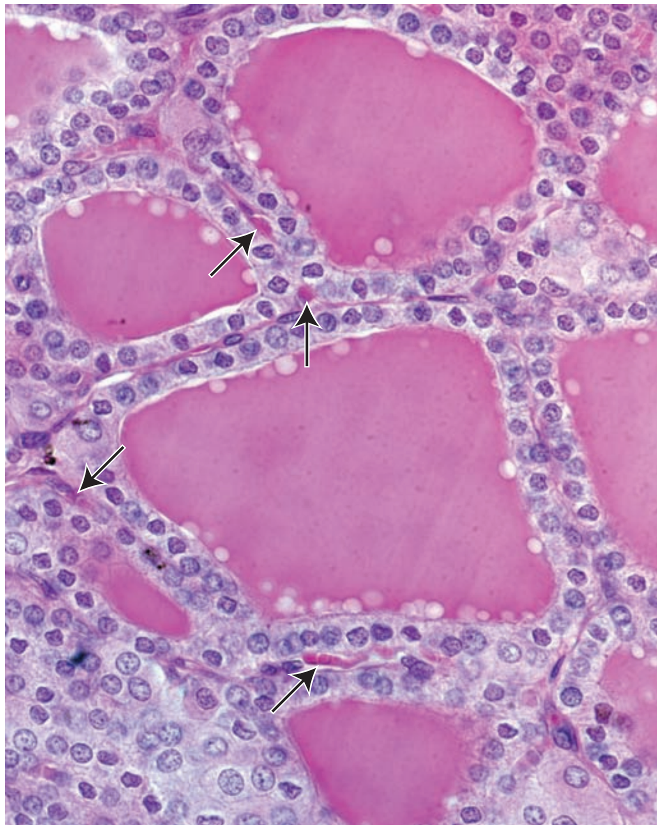


FIGURA 21-14 ▲ Glándula tiroides. Fotomicrografía de una glándula tiroides humana de un corte teñido con H&E. Muestra los folículos de la glándula que contienen coloide. Cada folículo está compuesto por una capa individual de células epiteliales que rodea una masa central de coloide. Las *flechas* indican algunos capilares sanguíneos que hay entre los folículos. 500 X.



GLÁNDULA PINEAL

La **glándula pineal** (cuerpo pineal, epífisis cerebral) es una glándula endocrina o neuroendocrina que regula el ritmo circadiano. Esta glándula se desarrolla a partir del neuroectodermo de la porción posterior del techo del diencéfalo y

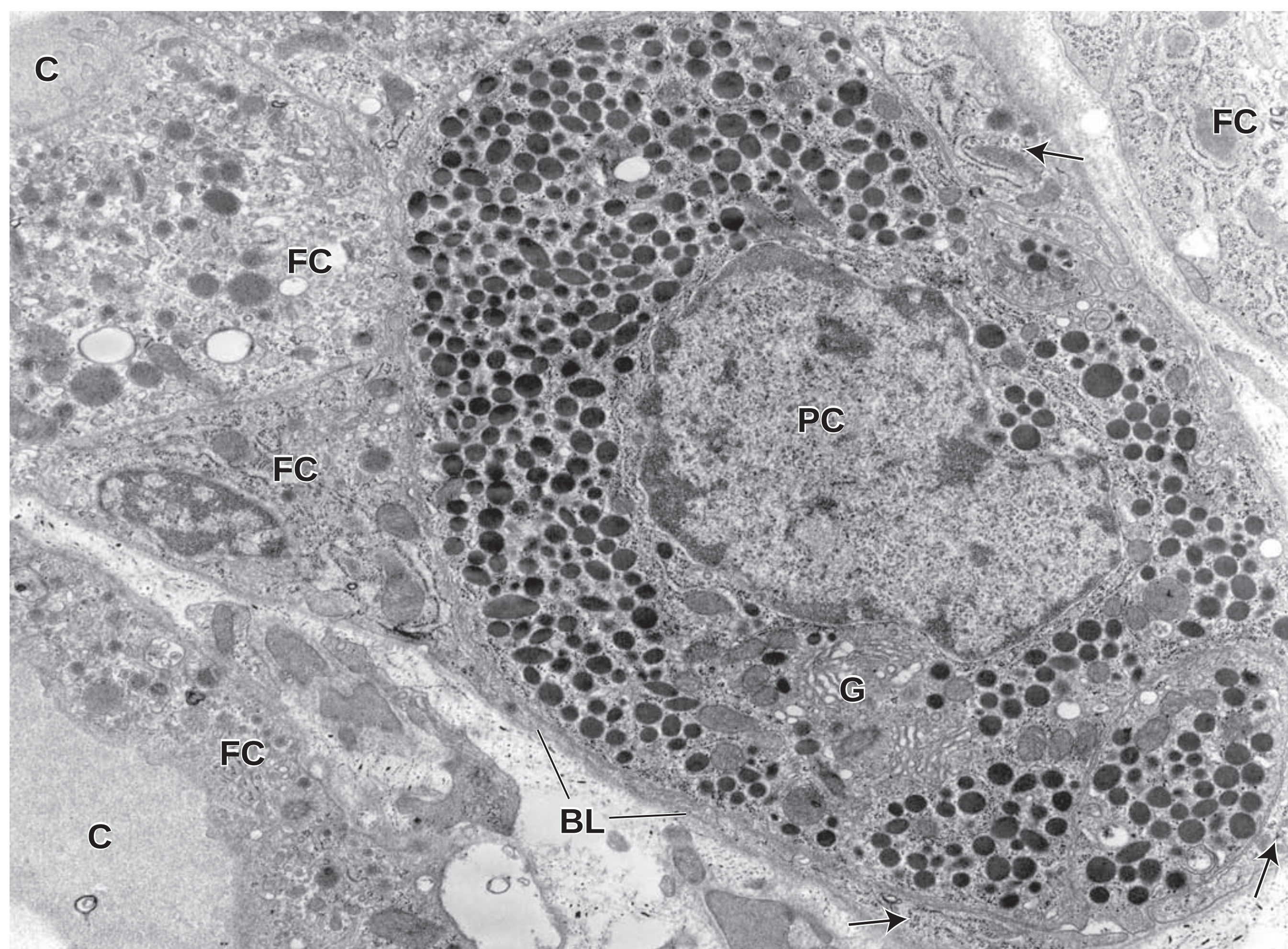


FIGURA 21-16 ▲ Fotomicrografía electrónica de una célula parafolicular. Las evaginaciones citoplasmáticas de las células foliculares *(flechas)* rodean en forma parcial la célula parafolicular *(PC)*, que contiene muchos gránulos electrodensos y un aparato de Golgi prominente *(G)*. Una lámina basal *(BL)* está asociada con las células foliculares *(FC)*. Una porción de la masa central del material coloidal *(C)* en dos folículos contiguos puede observarse en los *ángulos izquierdos* de la fotomicrografía. 12 000 X (gentileza del Dr. Emmanuel-Adrien Nuñez.)

permanece unida al encéfalo por un pedículo corto. En los seres humanos, se localiza en la pared posterior del tercer ventrículo cerca del centro del cerebro. La glándula pineal es una estructura aplanada con forma de piña, de ahí su nombre (fig. 21-11). Mide entre 5 mm y 8 mm de alto y entre 3 mm y 5 mm de diámetro, y su peso oscila entre los 100 mg y 200 mg.

La glándula pineal contiene dos tipos de células parenquimatosas: los pinealocitos y las células intersticiales (gliales).

Los **pinealocitos** son las células principales de la glándula pineal. Están dispuestas en cúmulos o cordones dentro de los lóbulos formados por un tabique de tejido conjuntivo que penetran la glándula desde la piamadre que cubre su superficie. Estas células poseen un núcleo grande con escotaduras profundas, con uno o más nucléolos prominentes y contienen inclusiones lipídicas dentro de su citoplasma. Cuando se examinan con el MET, los pinealocitos muestran orgánulos citoplasmáticos típicos junto con muchas vesículas limitadas por membrana, de centro denso, en sus evaginaciones citoplasmáticas alargadas y complejas. Las evaginaciones también contienen abundantes haces paralelos de microtúbulos. Los extremos de las evaginaciones, expandidos y con forma de bate, están asociados con los capilares sanguíneos. Esta característica señala en forma rotunda la existencia de actividad neuroendocrina.

Las **células intersticiales (gliales)** constituyen alrededor del 5 % de las células de la glándula. Estas células presentan características tintoriales y ultraestructurales muy semejantes a las de los astrocitos y son una reminiscencia de los pituicitos del lóbulo posterior de la hipófisis.

Además de los dos tipos de células, la glándula pineal humana se caracteriza por la presencia de concreciones calcáreas, denominadas **acérvulos cerebrales** o **arenilla cerebral** (fig. 21-12). Estas concreciones parecen derivar de la precipitación de fosfatos y carbonatos de calcio en las proteínas transportadoras, que son liberados en el citoplasma cuando las secreciones pineales sufren exocitosis. Las **concreciones** son reconocibles en la niñez y su cantidad aumenta con la edad. Dado que son opacas a los rayos X y se localizan en la línea media del encéfalo, son **marcadores** convenientes para realizar estudios radiográficos y de **tomografía computarizada (TC)**.

La glándula pineal del ser humano relaciona la intensidad y la duración de la luz con la actividad endocrina.

La glándula pineal es un órgano fotosensible y un importante cronómetro y regulador del ciclo día/noche (ritmo cir-

TABLA 21-7 Hormonas de la glándula tiroides

Hormona	Composición	Fuente	Funciones principales
Tiroxina (tetrayodotironina, T_4) y triyodotironina (T_3)[a]	Derivados yodados de la tirosina	Células foliculares (células principales)	Regulan el metabolismo del tejido basal (aumentan el ritmo de utilización de hidratos de carbono, la síntesis y degradación proteica y la síntesis y degradación de lípidos); regulan la producción de calor; influyen sobre el crecimiento tisular y corporal y sobre el desarrollo del sistema nervioso en el feto y en el niño[b]; incrementa la absorción de hidratos de carbono en el intestino
Calcitonina (tirocalcitonina)	Polipéptido de 32 aminoácidos	Células parafoliculares (células C)	Reduce la calcemia al inhibir la resorción ósea y estimular la absorción de calcio por los huesos

[a]La glándula tiroides secreta mucha más T_4 que T_3; sin embargo, alrededor del 40 % de la T_4 es convertida en forma periférica en T_3, que actúa con más rapidez y es una hormona más poderosa.

[b]La insuficiencia de T_3 y T_4 durante el desarrollo, determina la aparición de neuronas más escasas y más pequeñas, mielinización defectuosa y retraso mental grave.

cadiano). Obtiene información acerca de los ciclos de luz y oscuridad desde la retina a través del **tracto retinohipotalámico**, el cual se conecta en el núcleo supraquiasmático con los tractos nerviosos simpáticos que llegan a la glándula pineal. Durante el día, los impulsos luminosos inhiben la producción de la principal hormona de la glándula pineal, la **melatonina**. Por lo tanto, la actividad pineal, según se cuantifica por los cambios en la concentración plasmática de la melatonina, aumenta durante la oscuridad y disminuye con la luminosidad. En los seres humanos, estos cambios circadianos de la secreción de melatonina cumplen una función importante en la regulación de los **ritmos corporales diarios (circadianos)**.

La melatonina es liberada en la oscuridad y regula la función reproductiva en los mamíferos por la inhibición de la actividad esteroidógena de las gónadas (tabla 21-6). La producción de los **esteroides gonadales** se reduce por la acción inhibitoria de la melatonina sobre las neuronas neurosecretoras ubicadas en el hipotálamo (núcleo arcuato) que produce GnRH. La inhibición de la GnRH causa una reducción en la liberación de FSH y LH del lóbulo anterior de la hipófisis. Además de la melatonina, los extractos de las glándulas pineales de varios animales contienen numerosos neurotransmisores, como **serotonina, noradrenalina, dopamina** e **histamina**, y hormonas reguladoras hipotalámicas, como la **somatostatina** y la **TRH**. Desde el punto de vista clínico, los tumores que destruyen la glándula pineal están asociados con la **pubertad precoz** (**aparición temprana**).

Los estudios en animales demuestran que la información relacionada con la duración de la luz diurna llega a la glándula pineal desde los fotorreceptores de la retina. La glándula pineal, por lo tanto, influye en la actividad sexual estacional. La glándula pineal, por lo tanto, influye en la actividad sexual estacional. La glándula pineal desempeña un papel en la adaptación a los cambios repentinos en la duración diurna, como los que experimentan los viajeros que atraviesan varios husos horarios (**jet lag**). Además, la glándula pineal cumple una función en la **alteración de las respuestas emocionales** ante la corta duración del día durante el invierno en las zonas climáticas templadas o subárticas, conocido como **trastorno afectivo estacional (SAD)**.



GLÁNDULA TIROIDES

La glándula tiroides se localiza en la región anterior del cuello contigua a la laringe y la tráquea.

La **glándula tiroides** es una glándula endocrina bilobulada localizada en la región anterior del cuello y consiste en dos grandes **lóbulos laterales** conectados por un **istmo**, una banda delgada de tejido tiroideo. Los dos lóbulos, cada uno con una longitud aproximada de 5 cm, un ancho de 2,5 cm y un peso de entre 20 g y 30 g, se ubican a cada lado de la laringe y de la tráquea superior. El istmo atraviesa la superficie anterior del segundo y tercer cartílago traqueal. Un **lóbulo piramidal** con frecuencia se extiende hacia arriba desde el istmo. Una cápsula delgada de tejido conjuntivo rodea la glándula (fig. 21-13). Envía tabiques hacia el parénquima para delimitar parcialmente los lóbulos y lobulillos irregulares. Los **folículos tiroideos** constituyen las unidades funcionales de la glándula.

La glándula tiroides se desarrolla a partir del revestimiento endodérmico del piso de la faringe primitiva.

La **glándula tiroides** comienza su desarrollo durante la cuarta semana de gestación a partir de un primordio que se origina como un engrosamiento endodérmico del piso de la faringe primitiva. El primordio crece en forma caudal y forma una invaginación similar a un conducto conocida como **conducto tirogloso**; éste desciende a través del tejido del cuello hasta su destino final frente a la tráquea, donde se divide en dos lóbulos. Durante esta migración hacia abajo, el conducto tirogloso sufre una atrofia y deja un resto embrionario, el lóbulo piramidal del tiroides, el cual está presente en más o menos el 40 % de la población. Alrededor de la novena semana de gestación, las células endodérmicas se diferencian en láminas de células foliculares que se disponen en folículos. Hacia la decimocuarta semana, los folículos bien desarrollados revestidos por **células foliculares** contienen coloide en su luz. Durante la séptima semana, las células epiteliales que tapizan la invaginación de las cuartas bolsas faríngeas (branquiales) (regiones a veces denominadas *quintas bolsas faríngeas*), conocidas como **cuerpos ultimobranquiales,** comienzan su migración hacia la glándula tiroides en desarrollo y se incorporan en los lóbu-

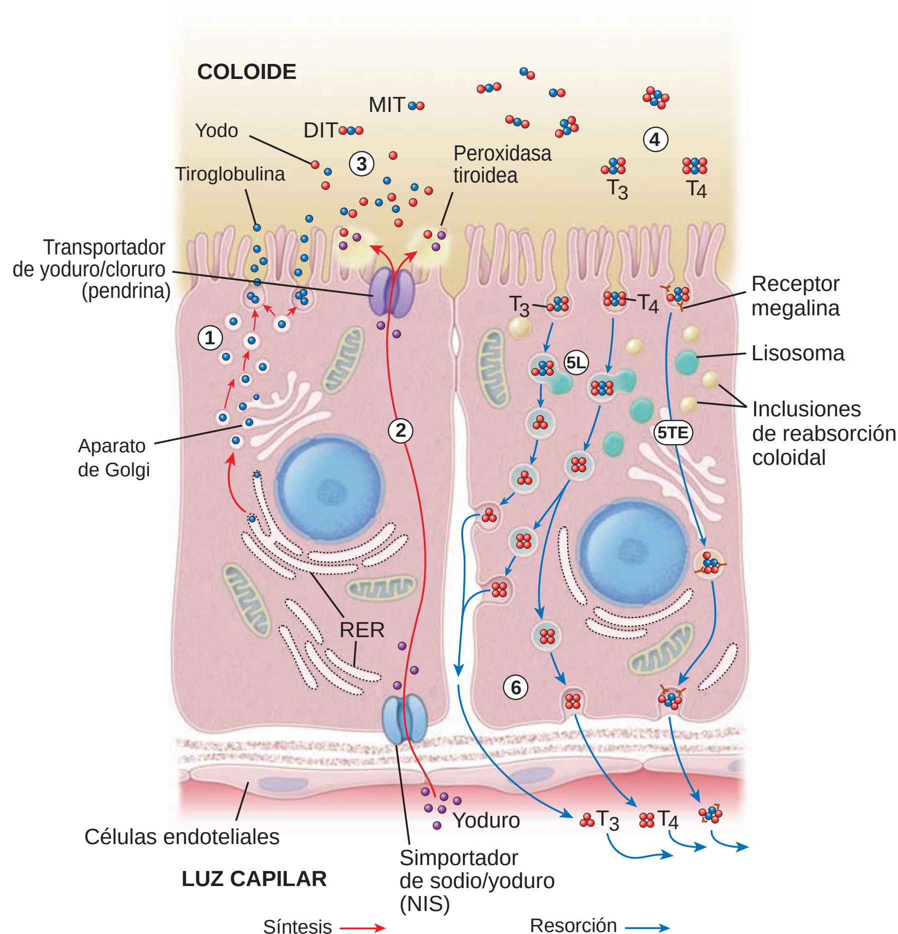


FIGURA 21-17 ▲ Diagrama de los pasos en la síntesis de la hormona tiroidea. Este diagrama representa dos células foliculares: una en el proceso de síntesis de tiroglobulina *(a la izquierda, vía señalada en rojo)* y la otra en el proceso de resorción de tiroglobulina *(a la derecha, vía señalada en azul)*. Los *números* que se describen con más detalle en el texto, indican los pasos secuenciales que ocurren en el proceso: *1*, síntesis y secreción de tiroglobulina; *2*, captación y concentración de yoduro proveniente de la sangre por los simportadores de sodio/yoduro *(NIS)*, liberación de yoduro en el coloide vía transportadores de yoduro/cloruro (pendrina) y oxidación de yoduro a yodo por la peroxidasa tiroidea; *3*, yodación de la tiroglobulina en el coloide; *4*, formación de las hormonas T_3 y T_4 en el coloide por reacciones de acoplamiento oxidativo; *5L*, resorción del coloide por la vía lisosómica (mecanismo principal); *5TE*, resorción del coloide por vía transepitelial mediado por receptores megalina y *6*, liberación de T_4 y T_3 desde la célula hacia la circulación. *DIT*, diyodotirosina; *MIT*, monoyodotirosina; *RER*, retículo endoplásmico rugoso.

los laterales. Después de fusionarse con la tiroides, las células del cuerpo ultimobranquial se dispersan entre los folículos y dan origen a las **células parafoliculares** que quedan incorporadas en el epitelio folicular.

El folículo tiroideo es la unidad estructural y funcional de la glándula tiroidea.

Un **folículo tiroideo** es un compartimento de aspecto quístico más o menos esferoidal, con una pared formada por un epitelio simple cúbico o cilíndrico bajo, el **epitelio folicular**. Centenares de miles de folículos, cuyo diámetro varía de 0,2 mm a 1 mm, constituyen casi toda la masa de la glándula tiroides humana. Los folículos contienen una masa gelatinosa denominada **coloide** (fig. 21-14). Las superficies apicales de las células están en contacto con el coloide y las superficies basales se apoyan sobre una lámina basal típica.

El epitelio folicular contiene dos tipos de células: las células foliculares y las células parafoliculares.

El parénquima de la glándula tiroides está compuesto por un epitelio que contiene dos tipos de células:

- **Células foliculares (células principales)**, que son responsables de la producción de las hormonas tiroideas T_3 y T_4. Estas células varían en forma y tamaño de acuerdo con el estado funcional de la glándula. En los preparados de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), las células foliculares exhiben un citoplasma basal levemente basófilo con núcleos esferoidales que contienen uno o más nucléolos prominentes. El aparato de Golgi es de ubicación supranuclear. Las inclusiones lipídicas y las inclusiones PAS positivas pueden identificarse con las técnicas de coloración apropiadas. En el nivel ultraestructural, las células foliculares muestran los orgánulos que habitualmente se asocian con células secretoras y absortivas (fig. 21-15) y complejos de unión típicos en su extremo apical, así como microvellosidades cortas en la superficie celular apical. En

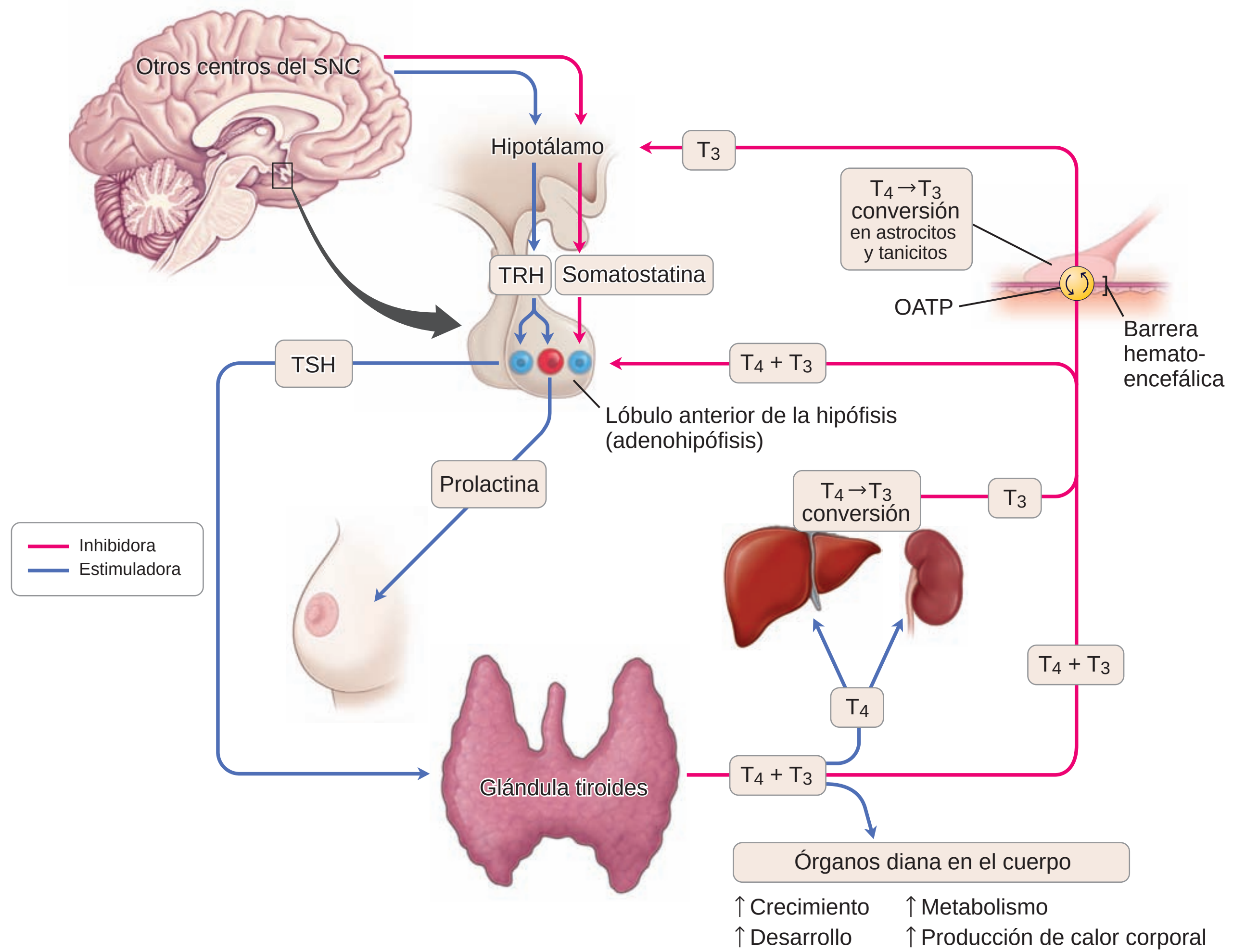


FIGURA 21-18 ▲ Producción, transporte y regulación de las hormonas tiroideas. Production of T_4 La producción de T_4 y T_3 es regulada por el sistema de retrocontrol negativo. Las células foliculares de la glándula tiroides producen en forma predominante unas 20 veces más de T_4 que de T_3; sin embargo, la T_4 es convertida en los órganos periféricos (p. ej., hígado, riñones) a una forma más activa de T_3. Alrededor del 99 % de las T_4 y T_3 liberadas desde la glándula tiroides en la circulación, se unen a proteínas plasmáticas específicas. El resto de T_4 y T_3 libres (no unidas) ejercen un retrocontrol negativo sobre el sistema e inhiben una mayor liberación de T_4 y T_3. Esta inhibición ocurre a nivel del lóbulo anterior de la hipófisis y el hipotálamo. A nivel hipofisario, la T_4 y la T_3 inhiben la secreción de TSH por los tirotropos. Para obtener un efecto inhibidor sobre el hipotálamo, ambas hormonas necesitan atravesar la barrera hematoencefálica por medio del transportador de hormona tiroidea OATP expresado en la membrana de las células endoteliales. El aumento de la concentración de T_4 y T_3 reduce la expresión de los transportadores OATP como parte del circuito de retrocontrol negativo, con lo que se disminuye la cantidad de hormonas tiroideas disponibles en el cerebro. Después de atravesar la barrera hematoencefálica, la T_4 y la T_3 son transferidas al interior de los astrocitos vecinos, donde la T_4 se convierte en T_3. Obsérvese que la T_3 es la hormona predominante que ingresa en las neuronas. La T_4 y la T_3 también son secretadas en el líquido cefalorraquídeo y son captadas por los tanicitos (células ependimarias especializadas) y los astrocitos, donde la T_4 se convierte en T_3. Además de la TRH, que estimula la producción de prolactina en lactotropos, el hipotálamo secreta somatostatina que tiene un efecto inhibidor sobre la producción de TSH por los tirotropos. El sistema de retrocontrol se activa en respuesta a la baja concentración de hormona tiroidea en la sangre o a necesidades metabólicas. Además de los mecanismos de control químico, diferentes terminaciones nerviosas en el hipotálamo regulan la secreción de TRH. Por ejemplo, el estrés por frío incrementa la secreción de TRH, mientras que el aumento de la temperatura corporal inhibe la secreción de TRH. *TRH*, hormona liberadora de tirotrofina; *TSH*, tirotrofina; *OATP*, polipéptidos que transportan aniones orgánicos.

la región hay una abundancia de cisternas del retículo endoplásmico rugoso (RER). Las pequeñas vesículas presentes en el citoplasma apical son morfológicamente similares a las vesículas asociadas con el aparato de Golgi. También en el citoplasma apical se encuentran abundantes lisosomas y vesículas endocíticas, identificadas como **inclusiones de reabsorción coloidal**.

- **Células parafoliculares (células C)** que se ubican en la periferia del epitelio folicular y por dentro de la lámina basal del folículo. Estas células no están expuestas a la luz folicular. Secretan **calcitonina**, una hormona que regula el metabolismo del calcio. En los preparados de rutina teñidos con H&E, las células C se tiñen pálidas y aparecen como células solitarias o cúmulos celulares pequeños. Las células parafoliculares humanas son difíciles de identificar con el microscopio óptico. Con el microscopio electrónico, las células parafoliculares muestran muchas vesículas de secreción pequeñas, las que presentan un diámetro que oscila entre 60 nm y 550 nm y un aparato de Golgi prominente (fig. 21-16).

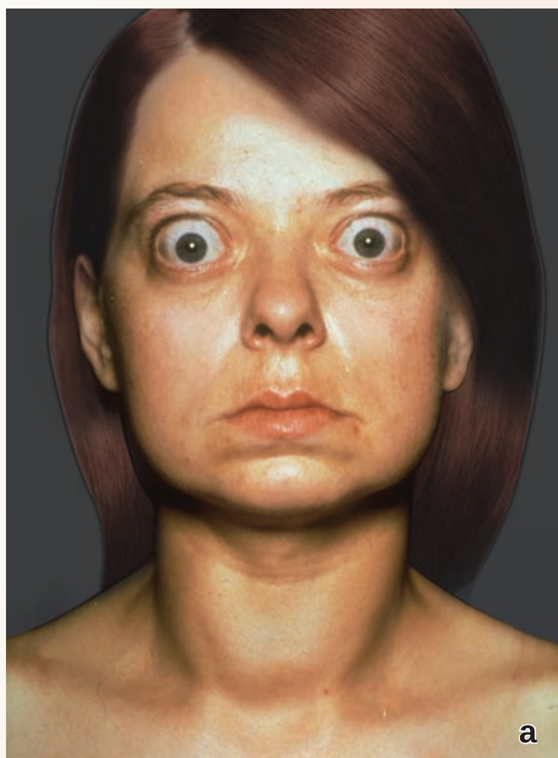
Una extensa red de capilares fenestrados que deriva de las arterias tiroides inferior y superior rodea los folículos. En el tejido conjuntivo interfolicular se encuentran los capilares linfáticos con fondo de saco ciegos que podrían también pro-

CUADRO 21-4 Correlación clínica: función tiroidea anómala

El síntoma más común de enfermedad tiroidea es el **bocio**, un aumento del tamaño de la glándula tiroides. Esto puede indicar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo.

El **hipotiroidismo** puede ser causado por una cantidad insuficiente de yodo en la dieta **(bocio por insuficiencia de yodo, bocio endémico)** o por una de las varias enfermedades hereditarias debidas a autoinmunidad, como la **tiroiditis autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto)**. La tiroiditis autoinmunitaria se caracteriza por la presencia de autoinmunoglobulinas anómalas dirigidas contra la tiroglobulina (TgAb), la peroxidasa tiroidea (TPOAb) y el receptor de TSH (TSHAb). Los resultados son la apoptosis de las células tiroideas y la destrucción folicular. La concentración baja de hormonas tiroideas circulantes estimula la liberación de cantidades excesivas de TSH, que causan hipertrofia de la glándula tiroides por la síntesis de más tiroglobulina. El **hipotiroidismo** del adulto, antes llamado *mixedema* (debido al aspecto tumefacto de la piel), se caracteriza por la lentitud física y mental. El edema que se produce en varias etapas del hipotiroidismo se debe a la acumulación de una gran cantidad de hialuronano en la matriz extracelular del tejido conjuntivo de la dermis.

En el **hipertiroidismo (bocio tóxico o enfermedad de Graves)**, se libera una cantidad excesiva de hormonas tiroideas en la circulación. Las personas que padecen esta enfermedad presentan concentraciones detectables de autoanticuerpos. Estas inmunoglobulinas (IgG) anómalas se unen a los receptores de TSH en las células foliculares y estimulan la actividad de la adenilato ciclasa. Como resultado de ello, el incremento de las concentraciones de cAMP en las células foliculares conduce a la estimulación continua de las células y a un aumento de la secreción de las hormonas tiroideas. Debido al retrocontrol negativo, la concentración de TSH en la circulación suele ser normal. Sin embargo, con esta estimulación la glándula tiroides sufre hipertrofia y las hormonas tiroideas se secretan en una proporción anormalmente alta, lo que causa un aumento del metabolismo. La mayoría de las características clínicas están asociadas con un ritmo metabólico acelerado y con el aumento de las actividades nerviosas simpáticas. El cuadro clínico comprende pérdida de peso, transpiración excesiva, taquicardia y nerviosismo. Los signos visibles incluyen protrusión de los globos oculares y retracción de los párpados, como consecuencia del incremento de la actividad simpática y el aumento de la deposición de matriz extracelular en el tejido adiposo localizado debajo del globo ocular (fig. C21-4.1a). La glándula tiroides aumenta de tamaño. Las características microscópicas incluyen la presencia de células foliculares cilíndricas que revisten los folículos tiroideos. A causa de la gran utilización de coloides, el folículo tiene la tendencia a aparcer vacío en las regiones de contacto con la superficie apical de las células foliculares (fig. C21-4-1b). El tratamiento para la enfermedad de Graves consiste en cirugía para extirpar la glándula tiroides o en radioterapia para la incorporación de yodo radioactivo (^{131}I), que destruye la mayor parte de las células foliculares activas.



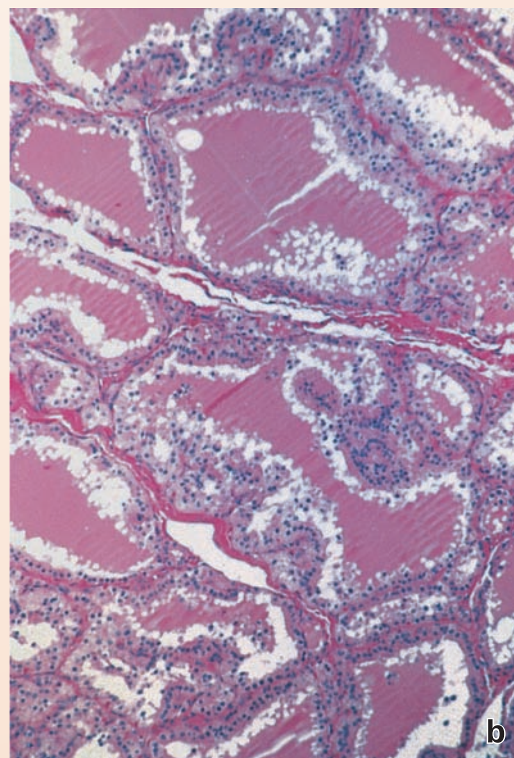


FIGURA C21-4.1 ▲ Hipertiroidismo. a. Mujer joven con signos de hipertiroidismo. Obsérvese la tumoración en el cuello y los síntomas oculares típicos conocidos como *exoftalmos*. **b.** Fotomicrografía de una muestra de glándula tiroides de una persona con enfermedad de Graves. A causa del aumento de la utilización del coloide, hay una falta de tinción en la periferia del coloide cerca de la superficie apical de la célula folicular. Obsérvese que la mayoría de las células son cilíndricas. (Reproducido con autorización de Rubin E, Gorstein F, Rubin R, Schwarting R, Strayer D. Rubin's Pathology, Clinicopathologic Foundations of Medicine, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

veer una segunda vía para el transporte de las hormonas desde la glándula.

La función de la glándula tiroides es indispensable para el crecimiento y el desarrollo normales.

La glándula tiroides produce tres hormonas, cada una de las cuales es indispensable para el metabolismo y la homeostasis normales (tabla 21-7):

- **Tiroxina (3,3′,5,5′-tetrayodotironina, T_4)** y **3,3′,5-triyodotironina (T_3)**, que son sintetizadas y secretadas por las **células foliculares.** Ambas hormonas regulan el metabolismo basal de tejidos y células y la producción de calor e influyen en el crecimiento y el desarrollo corporales. La secreción de estas hormonas es regulada por la TSH liberada desde el lóbulo anterior de la hipófisis.
- **Calcitonina (tirocalcitonina)**, que es sintetizada por las **células parafoliculares (células C)** y es un antagonista fisiológico de la hormona paratiroidea (PTH). La calcitonina desempeña un papel importante en la regulación de la concentración de calcio sérico en los animales inferiores; sin embargo, su función fisiológica en los seres humanos aún no se ha dilucidado. La calcitonina disminuye la calcemia al suprimir la acción reabsortiva de los osteoclastos y promueve el depósito de calcio en los huesos al aumentar el ritmo de calcificación del osteoide. La secreción de calcitonina es regulada en forma directa por la concentración de calcio en la sangre. La calcemia elevada estimula la secreción, mientras que una calcemia baja la inhiben. El hipotálamo y la hipófisis no afectan la secreción de calcitonina. Varios tumores endocrinos secretan calcitonina (p. ej., **carcinoma medular de tiroides**); por lo tanto, esta hormona se utiliza como marcador tumoral para comprobar el progreso de la recuperación después de la extirpación quirúrgica del tumor. Si bien la calcitonina es utilizada para tratar pacientes que padecen varios trastornos asociados con el exceso de reabsorción ósea (p. ej., **osteoporosis** y **enfermedad de Paget**), no existe enfermedad clínica que se asocie con su insuficiencia o su carencia después de una tiroidectomía total.

El componente principal del coloide es la tiroglobulina, una forma inactiva de almacenamiento de hormonas tiroideas.

El componente principal del coloide es una glucoproteína yodada grande (660 kDa) denominada **tiroglobulina** que contiene alrededor de 120 residuos de tirosina. El coloide también contiene varias enzimas y otras glucoproteínas. Se tiñe tanto con colorantes básicos como ácidos y es intensamente PAS positivo. La tiroglobulina no es una hormona sino una forma inactiva de almacenamiento de las hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas activas se extraen de la tiroglobulina y se liberan en los capilares sanguíneos fenestrados que rodean los folículos, sólo después de que se han procesado adicionalmente dentro de las células. El tiroides es singular entre las glándulas endocrinas porque almacena en forma extracelular grandes cantidades de sus productos de secreción.

La síntesis de las hormonas tiroideas comprende varios pasos.

La **síntesis** de las dos hormonas tiroideas principales, la **tiroxina (T_4)** y la **triyodotironina (T_3),** ocurre en el folículo tiroideo en una serie de pasos bien definidos (fig. 21-17):

1. **Síntesis de tiroglobulina.** El precursor de la tiroglobulina es sintetizado en el RER de las células epiteliales foliculares. La tiroglobulina sufre glucosilación postraduccional en el RER y en el aparato de Golgi antes de incorporarse en vesículas y secretarse por exocitosis hacia la luz del folículo.
2. **Reabsorción, difusión y oxidación de yodo.** Las células epiteliales foliculares transportan activamente **yoduro** desde la sangre hacia su citoplasma por medio de **simportadores de sodio/yoduro (NIS)** dependientes de ATPasa. El NIS es la proteína transmembrana de 87 kDa que media la captación activa de yoduro en la membrana basolateral de las células epiteliales foliculares. Estas células son capaces de establecer una concentración intracelular de yoduro que es 30 a 40 veces superior a la del suero. Los iones yoduro entonces se difunden con rapidez hacia la membrana celular apical. De ahí en más, son transportados hasta la luz del folículo por el **transportador de yoduro/cloruro** de 86 kDa denominado **pendrina**, que está en la membrana celular apical. El yoduro, luego, se oxida de inmediato a **yodo**, la forma activa del yoduro. Este proceso ocurre en el coloide y es catalizado por la **peroxidasa tiroidea (TPO)** unida a la membrana.
3. **Yodación de la tiroglobulina.** Uno o dos átomos de yodo se añaden después a los residuos de tirosina específicos de la tiroglobulina. Este proceso ocurre en el coloide a la altura de las microvellosidades de las células foliculares y también es catalizado por la **peroxidasa tiroidea (TPO)**. La adición de un átomo de yodo a un solo residuo de tirosina forma una **monoyodotirosina (MIT)**. La adición de un segundo átomo de yodo al residuo de la MIT forma un **residuo de diyodotirosina (DIT)**.
4. **Formación de T_3 y T_4** por reacciones de acoplamiento oxidativo. Las hormonas tiroideas se forman por reacciones de acoplamiento oxidativo de dos residuos de tirosina yodados muy cercanos. Por ejemplo, cuando residuos de DIT y MIT vecinos sufren una reacción de acoplamiento, se forma T_3 y cuando dos residuos de DIT reaccionan entre sí, se forma T_4. Después de la yodación, la T_4 y la T_3 así como los residuos de DIT y MIT que siguen ligados a la molécula de tiroglobulina se almacenan como coloide dentro de la luz del folículo.
5. **Reabsorción del coloide.** En respuesta a la TSH, las células foliculares captan tiroglobulina del coloide por un proceso de endocitosis mediado por receptores. Después de la endocitosis, la tiroglobulina sigue por lo menos dos vías intracelulares diferentes.
   - En la **vía lisosómica**, la tiroglobulina se incorpora y se transporta dentro de vesículas endocíticas hacia los endosomas tempranos, los cuales por último maduran en lisosomas o se fusionan con lisosomas preexistentes. La reabsorción de la tiroglobulina en esta etapa puede confirmarse por la presencia de grandes vesículas endocíticas denominadas **vesículas de reabsorción del coloide** en la región apical de las células foliculares. A continuación, la tiroglobulina es degradada por las pro-

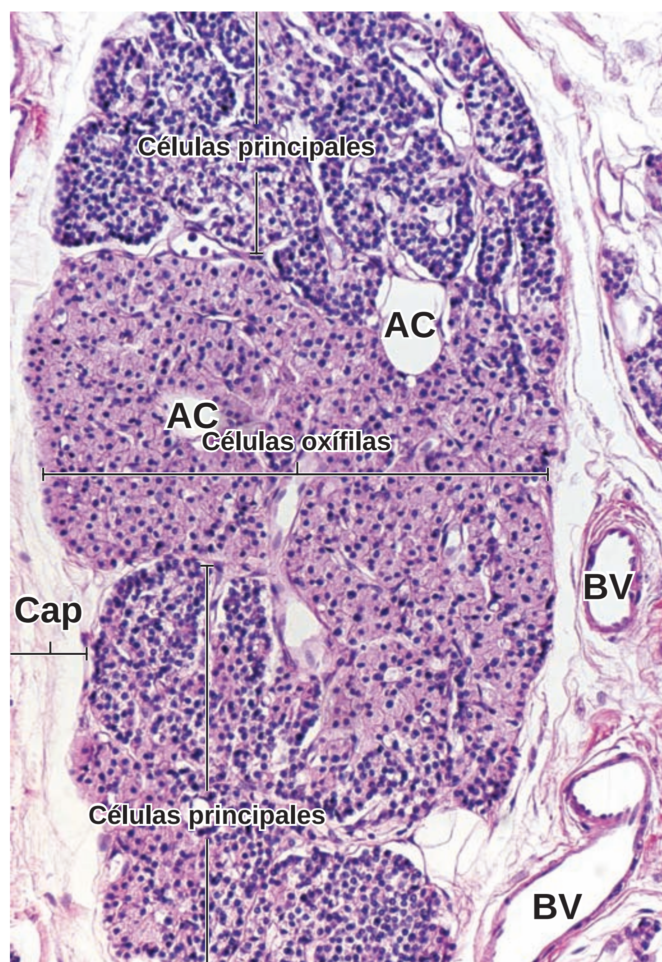


FIGURA 21-19 ▲ Fotomicrografía de una glándula paratiroides humana. En esta muestra teñida con H&E, se ve la glándula con parte de su cápsula de tejido conjuntivo *(Cap)*. Los vasos sanguíneos *(BV)* están ubicados en el tabique de tejido conjuntivo que hay entre los lóbulos de la glándula. Las células principales están dispuestas en dos masas *(arriba y abajo)* y están separadas por una gran aglomeración de células oxífilas *(centro)*. Las células oxífilas son el tipo celular más grande con un citoplasma eosinófilo prominente. Éstas pueden presentarse en grupos pequeños o en grandes masas, como se observa aquí. Las células principales son más numerosas. Estas células son más pequeñas, presentan menos citoplasma y, en consecuencia, sus núcleos están más cercanos. Las células adiposas *(AC)* están presentes en cantidades variables aunque limitadas. 175 X.

teasas lisosómicas hasta sus aminoácidos e hidratos de carbono constitutivos, con lo que quedan moléculas de T_4, T_3, DIT y MIT libres (v. vía rotulada 5L en fig. 21-17). En condiciones fisiológicas normales, ésta es la vía principal de reabsorción de coloide.

- En la **vía transepitelial**, la tiroglobulina se transporta intacta desde la superficie apical hasta la basolateral de las células foliculares. Para ingresar en esta vía, la tiroglobulina se une a su receptor **megalina**, un miembro de 330 kDa de la familia de receptores endocíticos de la LDL. La megalina es una proteína transmembrana que se expresa en la superficie apical de las células epiteliales foliculares, que linda directamente con el coloide. La tiroglobulina incorporada por la megalina evita la vía lisosómica y las vesículas endocíticas se envían a la membrana basolateral de las células foliculares (v. la vía rotulada 5TE en fig. 21-17). En condiciones patológicas de alta estimulación de TSH o de hormona símil TSH, la expresión de la **megalina** se incrementa y grandes cantidades de tiroglobulina siguen la vía transepitelial. Esta vía puede reducir la magnitud de la liberación de T_4 y T_3 mediante el desvío de la tiroglobulina de la vía lisosómica. Los pacientes con **enfermedad de Graves** y otras enfermedades tiroideas poseen cantidades detectables de tiroglobulina circulante que contiene porciones del receptor megalina.

  Si las concentraciones de TSH permanecen altas, la cantidad de coloide en el folículo se reduce debido a que se sintetiza, se secreta, se yoda y se reabsorbe con demasiada rapidez como para que pueda acumularse.

6. **Liberación de T_4 y T_3** desde las células foliculares hacia la circulación. Las células foliculares producen T_4 en forma predominante en una proporción T_4:T_3 de 20:1. La T_4 y la T_3 en su mayor parte se liberan desde la tiroglobulina por la vía lisosómica y sólo cantidades insignificantes de T_4 y T_3 se liberan unidas a la tiroglobulina. Ambas, T_4 y T_3, atraviesan la membrana basal e ingresan en los capilares sanguíneos y linfáticos. La mayoría de las hormonas liberadas se unen inmediatamente a una proteína plasmática específica (54 kDa), la **globulina fijadora de tiroxina (TBG)** (~70 %) o a una fracción prealbumina de proteína sérica denominada **transtiretina** (~20 %). La T_4 tiene una unión más fuerte a la TBG, mientras que la T_3 tiene una unión más fuerte a la transtiretina. Aproximadamente menos del 10 % de las hormonas liberadas están

TABLA 21-8 Hormona paratiroidea

Hormona	Composición	Fuente	Funciones principales
Hormona paratiroidea (PTH)	Polipéptido de 84 aminoácidos	Células principales[a]	Aumenta la calcemia de tres modos: (1) promueve la liberación de calcio desde el hueso (actúa sobre los osteoblastos mediante el sistema de señales RANK-RANKL, incrementa la cantidad relativa de osteoclastos); (2) actúa sobre los riñones para estimular la reabsorción de calcio por los túbulos distales mientras inhibe la reabsorción de fosfato en los túbulos proximales y (3) aumenta la formación de la hormona activa 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-$[OH]_2$ vitamina D_3) en los riñones, que promueve la reabsorción tubular del calcio.

[a]Algunos datos indican que las células oxífilas, que aparecen primero en la glándula paratiroidea durante la niñez (entre los 4 y los 7 años de edad) y aumentan en cantidad pasada la pubertad, también producirían PTH.

RANK-RANKL, receptor activador para el factor NF-κB-receptor activador para el ligando NF-κB .

unidas a una fracción inespecífica de albumina, con lo que sólo queda una pequeña cantidad (~1 %) de hormonas circulantes libres que son metabólicamente activas. Las hormonas circulantes libres también funcionan en el sistema de retrocontrol que regula la actividad secretora de la glándula tiroides (fig. 21-18). Una tercera parte de la T_4 circulante es convertida en T_3 en los órganos periféricos, como el riñón, el hígado y el corazón. La T_3 es cinco veces más poderosa que la T_4 y es principalmente responsable de la actividad biológica por la unión a los receptores nucleares tiroideos en las células diana.

El transporte a través de la membrana celular es indispensable para la acción y el metabolismo de la hormona tiroidea.

Con fundamento en la estructura bioquímica de las hormonas tiroideas, durante mucho tiempo se creyó que estas hormonas ingresaban en la célula por difusión simple. Sin embargo, en la actualidad se ha establecido que las hormonas tiroideas son transportadas a través de las membranas celulares por varias **moléculas transportadoras de hormona tiroidea**. Dentro del SNC, la T_3 y la T_4 son transportadas a través de la barrera hematoencefálica hacia las neuronas y las células gliales por el **transportador monocarboxilado 8 (MCT8)** y el **MCT10**, así como por una familia de **polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP)**. Por ejemplo, el transportador OATP1C1 se expresa exclusivamente en las células endoteliales que forman la barrera hematoencefálica y está a cargo de la captación de T_4 al encéfalo. El MCT8 también se encuentra en el corazón, los riñones, el hígado y el músculo esquelético. Las mutaciones en el gen MCT8 causan una grave discapacidad psicomotora e intelectual asociada con la concentración sérica elevada de T_3 en pacientes masculinos afectados, una enfermedad conocida como el **síndrome de Allan–Herndon–Dudley**. Los transportadores MCT8 defectuosos no pueden transportar T_3 a las neuronas, lo que interrumpe el desarrollo normal del cerebro. Dado que la T_3 no es utilizada por las neuronas, cantidades excesivas de esta hormona continúan circulando en la sangre y causan signos y síntomas de **toxicidad por hormona tiroidea**

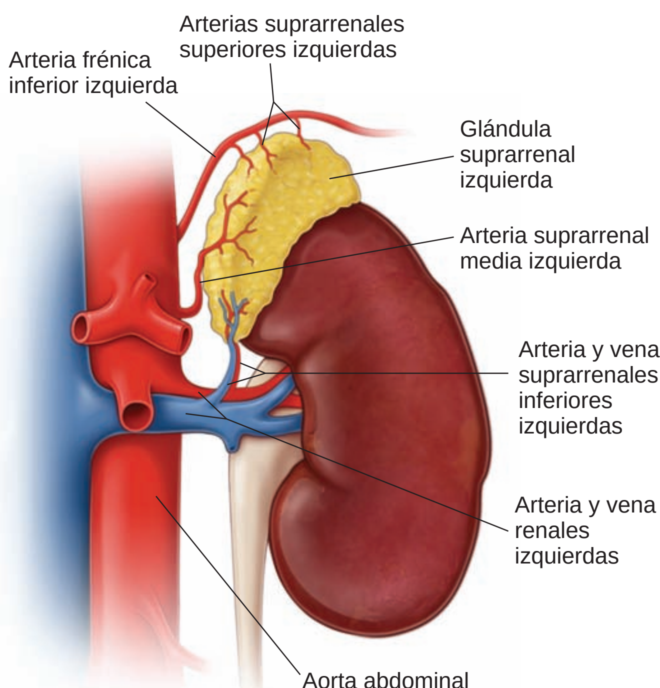


FIGURA 21-20 ▲ Topografía e irrigación de la glándula suprarrenal (adrenal). Esta ilustración muestra la ubicación de la glándula suprarrenal izquierda en el polo superior del riñón izquierdo. El tejido adiposo perirrenal se ha quitado en esta imagen para mostrar la irrigación del órgano. Obsérvese que la glándula suprarrenal está irrigada por tres arterias. La arteria suprarrenal media se origina directamente en la aorta, mientras que las arterias suprarrenales superior e inferior se originan a partir de la arteria frénica inferior izquierda y la arteria renal izquierda, respectivamente. La sangre drena hacia la vena suprarrenal, la que en el lado izquierdo se vacía en la vena renal izquierda y en el lado derecho directamente en la vena cava inferior.

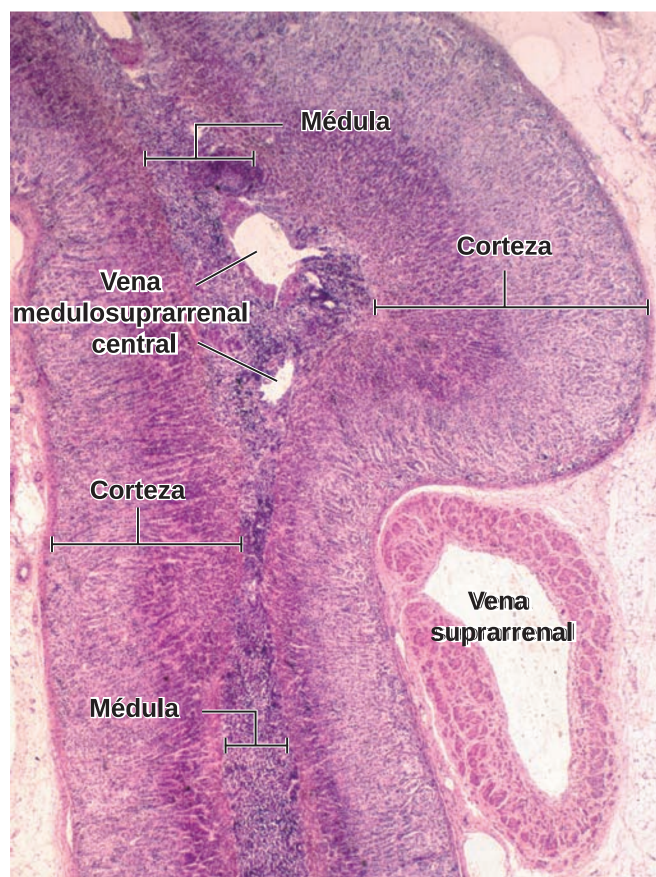


FIGURA 21-21 ▲ Fotomicrografía de la glándula suprarrenal. En esta fotomicrografía de poco aumento de una muestra teñida con H&E, se ve el espesor total de la glándula suprarrenal con la corteza observada en ambas superficies y una región central que contiene la médula. Dentro de la médula se observan siluetas de la vena central. Obsérvese que la porción más profunda de la corteza se tiñe más oscura que la porción externa, un reflejo del lípido descolorido en la zona glomerular y la región externa de la zona fasciculada. Esta sección también incluye un corte transversal de la vena suprarrenal, que se caracteriza por los haces de músculo liso dispuestos en forma longitudinal en su pared. 20 X.

La hormona triyodotironina (T_3) es biológicamente más activa que la tiroxina (T_4).

Una vez que las moléculas de T_3 y T_4 ingresan en la célula, interactúan con un **receptor nuclear tiroideo** específico que es similar a la vía de señalización esteroide iniciada por el núcleo (v. fig. 21-3b). La T_3 se une a los receptores nucleares mucho más rápido y con mayor afinidad que la T_4, por lo que la T_3

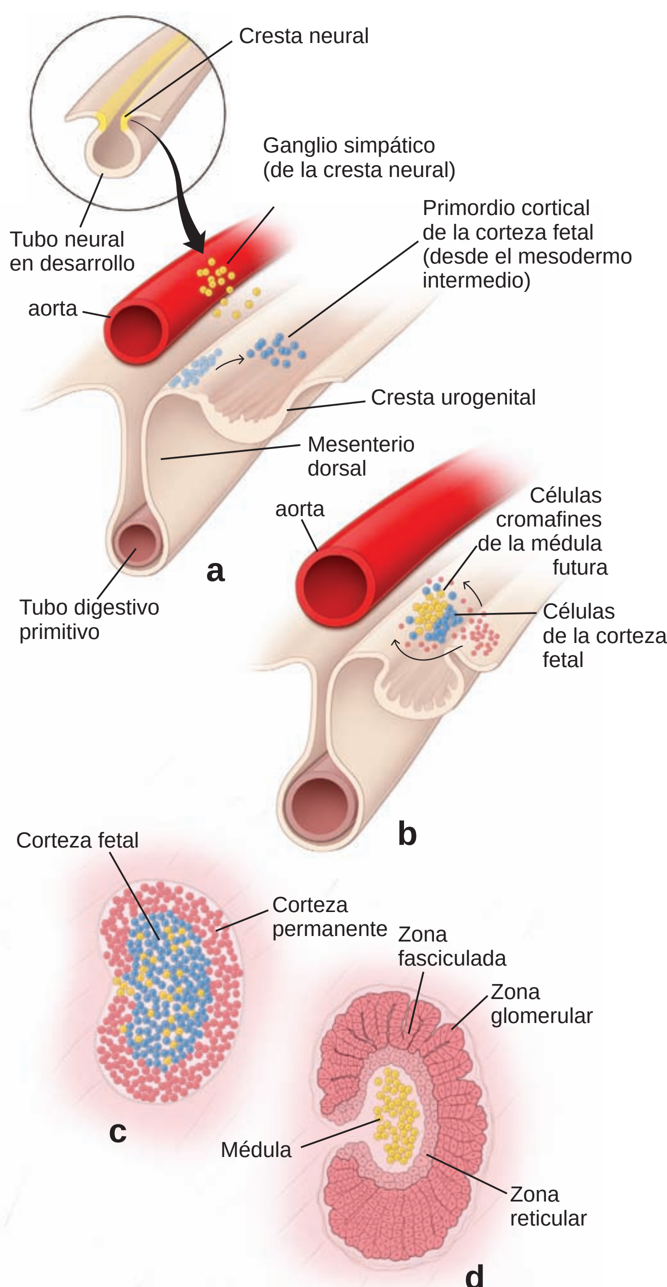


FIGURA 21-22 ▲ Desarrollo de la glándula suprarrenal. a. En esta etapa inicial, se muestra cómo la corteza surge de células del mesodermo intermedio y la médula se diferencia de células de la cresta neural que migran desde las células del ganglio simpático vecino. Las células que forman la corteza fetal se originan a partir de células mesoteliales ubicadas entre la raíz del mesenterio dorsal y las crestas urogenitales en desarrollo (futuras gónadas). Se dividen y se diferencian en células de la corteza fetal. **b.** Las células mesodérmicas de la corteza fetal rodean las células de la médula en desarrollo. Más tarde, más células mesenquimatosas llegan desde el mesotelio de la pared abdominal posterior. Rodean la masa original celular que contienen las células de la corteza fetal y las células cromafines. Estas células más tarde dan origen a la corteza permanente. **c.** En esta etapa (alrededor del séptimo mes de desarrollo), la corteza fetal ocupa cerca del 70% de la corteza. La corteza permanente se desarrolla por fuera de la corteza fetal. **d.** La corteza suprarrenal desarrollada por completo es visible a la edad de 4 meses. La corteza permanente reemplaza la corteza fetal, la cual, a esta edad, ha desaparecido por completo. Obsérvese la división en zonas totalmente desarrolladas de la corteza permanente.

es más rápida y biológicamente más activa que la T_4. Además, la T_3 se une a las mitocondrias, con lo que se incrementa la producción de ATP. Por consiguiente, la **actividad biológica** y el efecto metabólico de la hormona tiroidea están, en gran parte, determinados por la concentración intracelular de T_3. Varios factores impactan en la concentración intracelular de T_3. Éstos incluyen la concentración sérica de la T_3 circulante, que depende del ritmo de conversión de T_4 en T_3 en los órganos periféricos; del transporte de hormonas tiroideas a través de la membrana celular por transportadores de hormona tiroidea especializados y de la presencia de enzimas **yodotironina deyodinasa**, que activan o desactivan las hormonas tiroideas. Por ejemplo, dos enzimas deyodinasas llamadas D_1 y D_2 convierten la T_4 en la T_3 más activa, mientras que la tercera enzima denominada D_3 degrada la T_4 a una forma inactiva de rT_3 (T_3 inversa) y DIT. Tanto la T_3 como la T_4 son desyodadas y desaminadas en los tejidos diana, conjugadas en el hígado y después pasan a la bilis donde son excretadas en el intestino. Las hormonas libres y conjugadas también son excretadas por los riñones.

Las hormonas tiroideas desempeñan un papel esencial en el desarrollo fetal normal.

En los seres humanos, las **hormonas tiroideas** son indispensables para el crecimiento y desarrollo normales. En un embarazo normal, tanto la T_3 como la T_4 atraviesan la barrera placentaria y son críticas en las etapas iniciales del desarrollo cerebral. Además, la glándula tiroidea fetal comienza a funcionar durante la decimocuarta semana de gestación y también contribuye con hormonas tiroideas adicionales. La insuficiencia de hormonas tiroideas durante el **desarrollo fetal** causa lesiones irreversibles al sistema nervioso central (SNC), a saber, disminución de la cantidad de neuronas, defectos de la mielinización y discapacidad intelectual. Si la insuficiencia tiroidea materna se presenta antes del desarrollo de la glándula tiroidea fetal, la discapacidad intelectual es grave. Estudios recientes revelan que las hormonas tiroideas también estimulan la expresión génica para la GH en las células somatotrofas. Por lo tanto, además de las anomalías nerviosas, es característico el retraso generalizado del crecimiento corporal. La combinación de estos dos trastornos recibe el nombre de **hipotiroidismo congénito**.



GLÁNDULAS PARATIROIDES

Las **glándulas paratiroides** son glándulas endocrinas pequeñas estrechamente asociadas con la tiroides. Son ovoides, con un diámetro de pocos milímetros y dispuestas en dos pares, que constituyen las **glándulas paratiroideas superior** e **inferior.** Suelen estar ubicadas en el tejido conjuntivo de la superficie posterior de los lóbulos laterales de la glándula tiroides (v. fig. 21-13). No obstante, la cantidad y la ubicación pueden variar. En el 2 % al 10 % de las personas hay glándulas adicionales asociadas con el timo.

Desde el punto de vista estructural, cada glándula paratiroidea está rodeada por una delgada cápsula de tejido conjuntivo que la separa del tiroides. Un tabique se extiende desde la cápsula hacia el interior de la glándula para dividirla en lóbulos poco definidos y separar los cordones compactos de células. El tejido conjuntivo es más obvio en el adulto y contiene

TABLA 21-9 Hormonas de las glándulas suprarrenales

Hormona	Composición	Fuente	Funciones principales
Corteza suprarrenal			
Mineralocorticoides: aldosterona (95 % de actividad mineralocorticoide corresponde a la aldosterona)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona glomerular	Contribuyen a controlar la homeostasis electrolítica (actúan sobre los túbulos distales del riñón para aumentar la reabsorción de sodio y reducir la reabsorción de potasio); tienen la función de mantener el equilibrio osmótico en la orina e impedir la acidosis sérica.
Glucocorticoides: corticosterona y cortisol (el 95 % de actividad glucocorticoide corresponde al cortisol)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona fasciculada (y en menor cantidad de la zona reticular)	Promueven el metabolismo normal, en particular el de los hidratos de carbono (aumentan el ritmo de transporte de aminoácidos hacia el hígado, promueven la extracción de proteínas del músculo esquelético y su transporte hacia el hígado, reducen el ritmo del metabolismo de la glucosa en las células y estimulan la síntesis de glucógeno en el hígado, estimulan la movilización de los lípidos desde sus sitios de depósito para usar la energía); proporcionan resistencia al estrés; suprimen la respuesta inflamatoria y algunas reacciones alérgicas.
Gonadocorticoides (andrógenos suprarrenales): dehidroepiandrosterona (DHEA), dehidroepiandrosterona sulfato (DHEAS) y androstenediona (producida en varones y mujeres)	Hormonas esteroides (derivadas del colesterol)	Células parenquimatosas de la zona reticular (y en menor cantidad de la zona fasciculada)	Al igual que los andrógenos débiles, inducen el desarrollo del vello axilar y púbico en las mujeres durante la pubertad; causa efectos masculinizantes; con una concentración sérica normal, su función suele ser insignificante.
Médula suprarrenal			
Noradrenalina y adrenalina (en los seres humanos, un 80 % de adrenalina)	Catecolaminas (derivadas de aminoácidos)	Células cromafines	Simpatomiméticas (producen efectos similares a los inducidos por la división simpática del sistema nervioso autónomo)[a]; aumentan la frecuencia cardíaca, aumentan la tensión arterial, reducen el flujo sanguíneo hacia las vísceras y la piel; estimulan la conversión de glucógeno en glucosa; incrementan la transpiración; inducen la dilatación bronquiolar; aumentan la frecuencia respiratoria; disminuyen la digestión; reducen la producción de enzimas por las glándulas del sistema digestivo; disminuyen la producción de orina.

[a]Las catecolaminas influyen sobre la actividad del epitelio glandular, el sistema osteomuscular y el músculo liso ubicado en las paredes de los vasos sanguíneos y de las vísceras.

adipocitos que se incrementan con la edad y por último forman del 60 % al 70 % de la masa glandular.

Las glándulas reciben su irrigación de las arterias tiroides inferiores o de anastomosis entre las arterias tiroides superior e inferior. Como es típico en las glándulas endocrinas, las redes extensas de capilares sanguíneos fenestrados y capilares linfáticos rodean el parénquima de las paratiroides.

Las glándulas paratiroides se desarrollan a partir de las células endodérmicas derivadas de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas.

Desde el punto de vista embriológico, las **glándulas paratiroides inferiores** (y el timo) derivan de la tercera bolsa faríngea; las **glándulas paratiroides superiores** (y el cuerpo ultimobranquial) derivan de la cuarta bolsa faríngea. En el inicio, las glándulas paratiroides inferiores que derivan de la tercera bolsa faríngea localizada en forma superior, descienden con el timo. Más tarde, las glándulas paratiroides inferiores se separan del timo y se ubican debajo de las glándulas paratiroides superiores. Cuando estas estructuras no se separan se produce una asociación atípica de las glándulas paratiroides con el timo en el adulto. Las células principales se diferen-

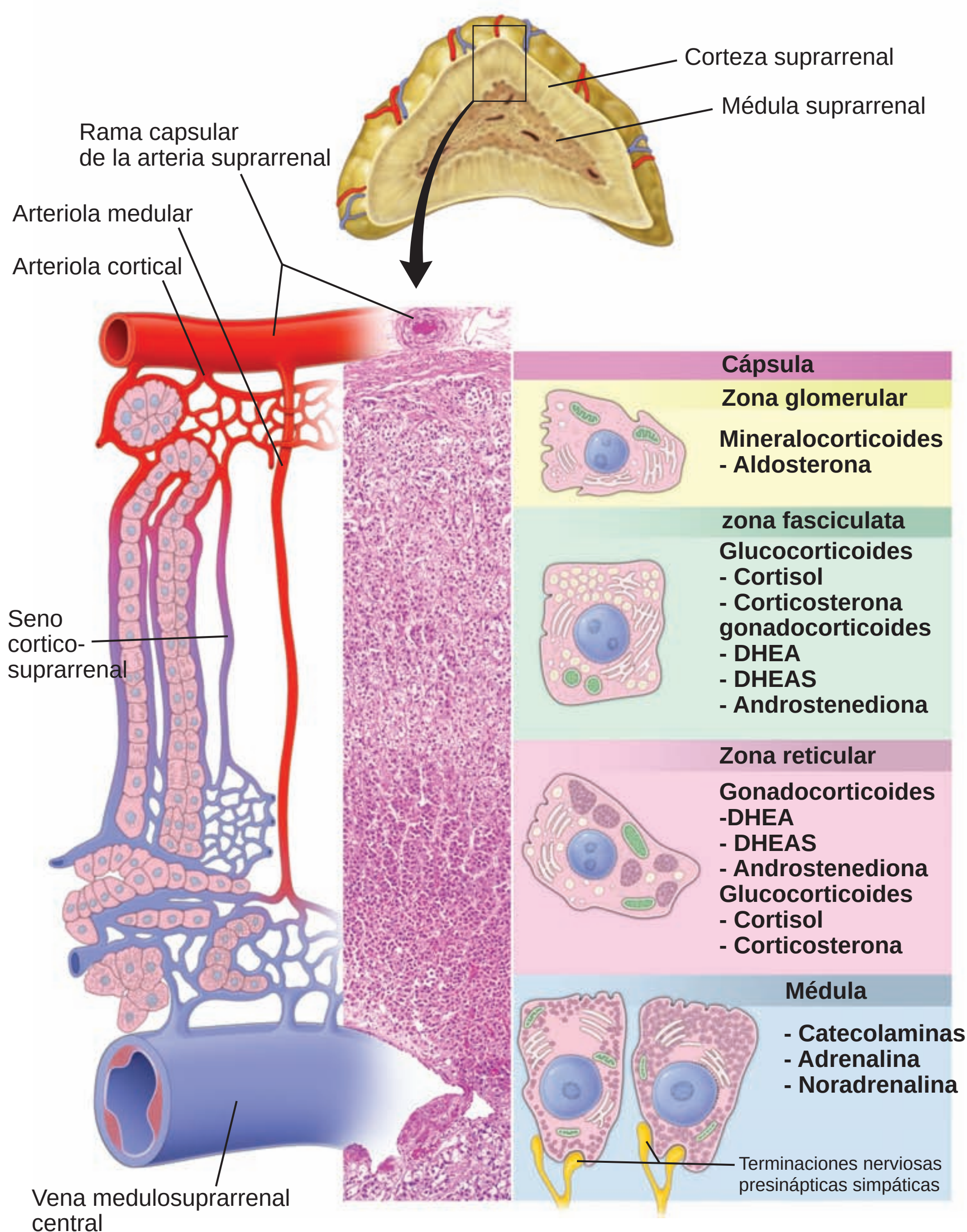


FIGURA 21-23 ▲ **Organización e irrigación sanguínea de la glándula suprarrenal humana.** . Este diagrama muestra la irrigación sanguínea de la corteza y la médula suprarrenales. Las arteriolas corticales forman una red de capilares que drenan en una segunda red capilar en la médula. La red capilar medular está formada principalmente por las arteriolas medulares y drenan en la vena medular central. Aquí se observan la médula suprarrenal, las zonas de la corteza y las características de los tipos celulares básicos y sus productos de secreción.

cian durante el desarrollo embrionario y son funcionalmente activas en la regulación del metabolismo del calcio fetal. Las células oxífilas se diferencian más tarde en la pubertad.

Las células principales y las células oxífilas constituyen las células epiteliales de la glándula paratiroides.

- Las **células principales**, las más abundantes de las células parenquimatosas de la paratiroides (fig. 21-19), tienen a su cargo la regulación de la síntesis, el almacenamiento y la secreción de grandes cantidades de **PTH**. Son células poliédricas pequeñas, de 7 µm a 10 µm de diámetro y un núcleo de ubicación central. El citoplasma levemente acidófilo, de tinción pálida, posee vesículas con lipofuscina, grandes acumulaciones de glucógeno e inclusiones lipídicas. Se cree que las vesículas pequeñas y densas limitadas por membrana que se observan con el MET o al utilizar colorantes especiales con el microscopio óptico, constituyen la forma de almacenamiento de la PTH. Las células principales pueden sufrir mitosis si son estimuladas en forma crónica por cambios en la concentración sanguínea de calcio.
- Las **células oxífilas** constituyen una porción menor de las células parenquimatosas y no se les conoce una función secretora. Se encuentran aisladas o en cúmulos; son más redondeadas, mucho más grandes que las células principales y tienen un citoplasma claramente acidófilo (v. fig. 21-19). Las mitocondrias, a menudo de formas y tamaños grotescos, llenan casi por completo el citoplasma y son la causa de la acidofilia intensa de estas células. No se en-

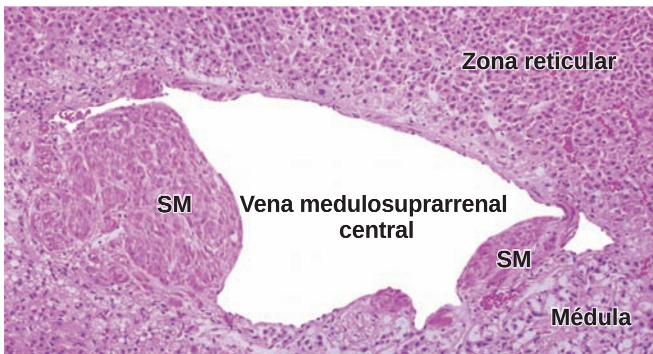


FIGURA 21-24 ▲ Fotomicrografía de la vena medulosuprarrenal central. Esta fotomicrografía muestra el centro de la glándula suprarrenal con una vena medulosuprarrenal central en el *medio*. La pared de la vena presenta un aspecto muy irregular, que contiene varias proyecciones de músculo liso *(SM)* prominentes (también llamados *cojines musculares*) en la luz. Estas proyecciones constituyen haces longitudinales de músculo liso de la túnica media. En las regiones donde no hay haces musculares, las células de la médula suprarrenal (*parte inferior de la imagen*) o a veces la corteza suprarrenal (*parte superior de la imagen*) están separadas de la luz sólo por una capa delgada de la túnica íntima. Obsérvese la estrecha proximidad de la zona reticular con la luz de la vena. 180 X.

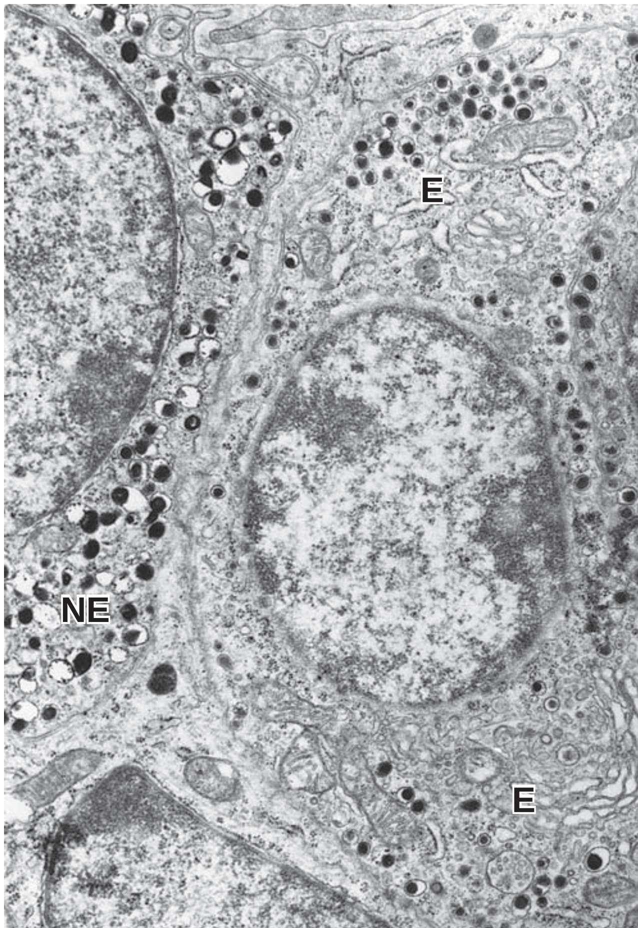


FIGURA 21-25 ▲ Fotomicrografía electrónica de células medulares. Aquí se ven dos tipos de células medulares. Las células secretoras de noradrenalina *(NE)* se identifican por sus vesículas, que contienen un centro muy denso. Las células secretoras de adrenalina *(E)* poseen vesículas con gránulos menos electrodensos. 15 000 X.

cuentran vesículas de secreción y el RER está muy poco desarrollado. Los cuerpos de inclusión citoplasmática consisten en lisosomas escasos, inclusiones lipídicas y glucógeno distribuidos entre las mitocondrias.

La hormona paratiroidea regula la concentración de calcio y de fosfato en la sangre.

Las paratiroides actúan en la regulación de la concentración de calcio y de fosfato. La **hormona paratiroidea (PTH)** es indispensable para la vida. Por consiguiente, en una **tiroidectomía** se debe tener especial cuidado de dejar un poco de tejido paratiroideo funcional. Si las glándulas se extirpan por completo, se puede producir la muerte dado que los músculos, incluidos los laríngeos y otros músculos respiratorios, entran en **contracción tetánica** conforme disminuye la calcemia.

La PTH es un péptido lineal de 84 aminoácidos (tabla 21-8). En las células diana se une al receptor de PTH específico que interacciona con la proteína G para activar un sistema de segundo mensajero. La liberación de PTH causa un **aumento de la concentración de calcio en la sangre (calcemia)**. En forma simultánea, se reduce la concentración de fosfato sérico. La secreción de PTH es regulada por la concentración sérica de calcio a través de un sistema de retrocontrol simple. Cuando los receptores paratiroideos sensibles al calcio de las células principales detectan baja concentración de calcio sérico, estimulan la secreción de PTH; por el contrario, la alta concentración de calcio sérico inhibe su secreción.

La PTH actúa en varios sitios:

- **Acción sobre el tejido óseo.** Durante muchos años, se consideró que la reabsorción ósea era el efecto principal de la acción de la PTH sobre el hueso. Sin embargo, las acciones de la PTH sobre el hueso son más complicadas. La PTH actúa directa e indirectamente sobre varios tipos de células. Los receptores para PTH se encuentran en las células osteoprogenitoras, los osteoblastos, los osteocitos y las células que revisten los huesos. Sorprende el hecho de que los osteoclastos, encargados de la resorción ósea, no tengan receptores de PTH; por lo tanto, son activados en forma indirecta por el mecanismo de señalización RANK-RANKL de los osteoblastos (pág. 287). La exposición prolongada y continua a la PTH incrementa la producción local de RANK en los osteoblastos y reduce la secreción de osteoprotegerina (OPG). Estos cambios luego estimulan la diferenciación de los osteoclastos, lo que conduce al aumento de la resorción ósea y la liberación de calcio y fosfatos en el líquido extracelular. La exposición intermitente breve a la PTH aumenta la masa ósea a través de la vía cAMP/IGF-I en osteocitos y osteoblastos. Este efecto anabólico sobre el hueso que produce el aumento de la masa ósea por la dosificación intermitente de PTH, se utiliza en el tratamiento de la osteoporosis (v. cuadro 8-2, cap. 8, pág. 256-257).
- La **excreción renal de calcio** disminuye por la estimulación de la reabsorción tubular de la PTH, que conserva así el calcio.
- La **excreción urinaria de fosfato** aumenta por la secreción de PTH, que disminuye así la concentración de fosfato en la sangre y los líquidos extracelulares.
- La **conversión renal de 25-OH vitamina D_3** en la hormona **1,25-(OH) vitamina D_3** activa, es regulada principalmente

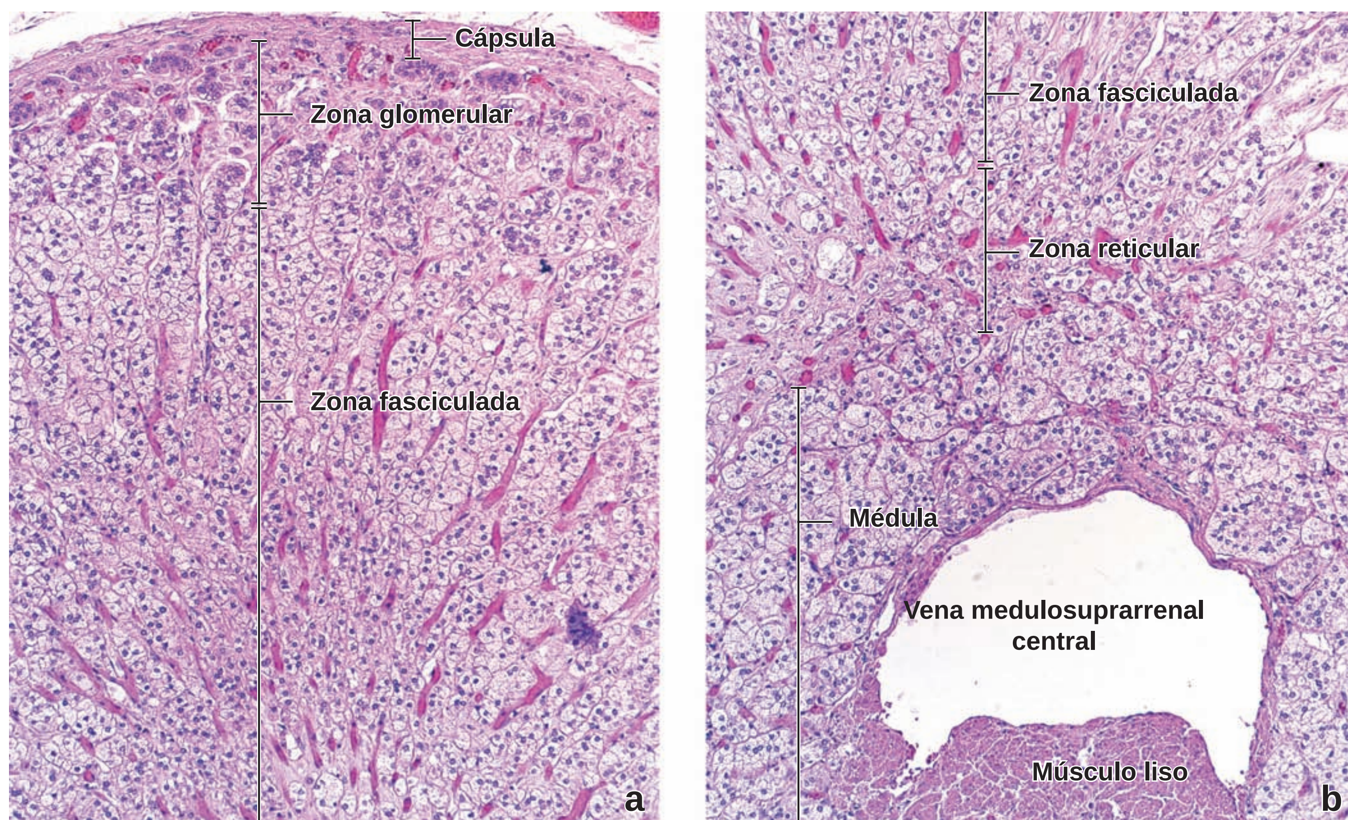


FIGURA 21-26 ▲ Fotomicrografía de la corteza y la médula de la glándula suprarrenal humana. a. En esta fotomicrografía se muestra la corteza externa teñida con H&E. Aparecen el tejido conjuntivo de la cápsula, la zona glomerular y la zona fasciculada. En continuidad con la zona glomerular se encuentran los cordones celulares rectos que caracterizan la zona fasciculada. Entre los cordones se encuentran los capilares y las arteriolas que son menos abundantes. Las franjas rojizas lineales corresponden a los capilares dilatados llenos de eritrocitos. 120 X. **b.** Aquí se muestran las regiones profundas de la zona fasciculada, la zona reticular y la médula. Obsérvese que los cordones lineales ordenados de la zona fasciculada ceden lugar a grupos irregulares de células de la zona reticular. La médula, en cambio, está compuesta por grupos de células ovoides y cordones celulares breves interconectados. Aquí también se observa una vena medulosuprarrenal central. Obsérvese el haz de músculo liso grueso, en corte transversal, en parte de su pared. 120 X.

por la PTH, que estimula la actividad de la 1α–hidroxilasa y aumenta la producción de la hormona activa.

- La **absorción intestinal de calcio** aumenta bajo la acción de la PTH. La vitamina D_3, sin embargo, posee un efecto mayor que la PTH sobre la absorción intestinal de calcio.

La PTH y la calcitonina tienen efectos recíprocos en la regulación de la concentración de calcio en la sangre.

Si bien la **PTH** aumenta la concentración de calcio en la sangre, el incremento máximo después de su liberación, no se alcanza hasta pasadas varias horas. Al parecer, la PTH tiene una acción homeostática bastante lenta y duradera. La **calcitonina**, en cambio, disminuye rápidamente la concentración de calcio en la sangre y su efecto máximo ocurre en aproximadamente 1 hora; por lo tanto, tiene una acción.



GLÁNDULAS SUPRARRENALES

Las **glándulas suprarrenales (o adrenales)** son dos órganos pares localizados en el espacio retroperitoneal de la cavidad abdominal. La glándula derecha es aplanada y triangular y la glándula izquierda tiene forma de semiluna. Ambas están incluidas en el tejido adiposo perirrenal a la altura del polo superior de los riñones (fig. 21-20). Las glándulas suprarrenales secretan hormonas esteroides y catecolaminas.

Las glándulas suprarrenales están cubiertas por una **cápsula** de tejido conjuntivo gruesa desde la que parten tabiques que se introducen en el parénquima glandular y llevan vasos sanguíneos y nervios. El tejido parenquimatoso secretor está organizado en dos regiones bien definidas (fig. 21-21):

- La **corteza** es la porción secretora de esteroides. Se ubica debajo de la cápsula y constituye alrededor del 90 % del peso de la glándula.
- La **médula** es la porción secretora de catecolaminas. Está más profunda que la corteza y forma el centro de la glándula.

Las células parenquimatosas de la corteza y la médula son de origen embriológico diferente.

Desde el punto de vista embriológico, las células corticales se originan a partir del **mesénquima mesodérmico**, mientras que la médula se origina a partir de las células de la **cresta neural** que migran hacia la glándula en desarrollo (fig. 21-22). Si bien son de origen embriológico diferente, las dos porciones de la glándula suprarrenal están relacionadas funcionalmente (v. más adelante). Las células parenquimatosas de la corteza suprarrenal están controladas, en parte, por el lóbulo anterior de la hipófisis y participan en la regulación del metabolismo y en el mantenimiento del equilibrio electrolítico normal (tabla 21-9).

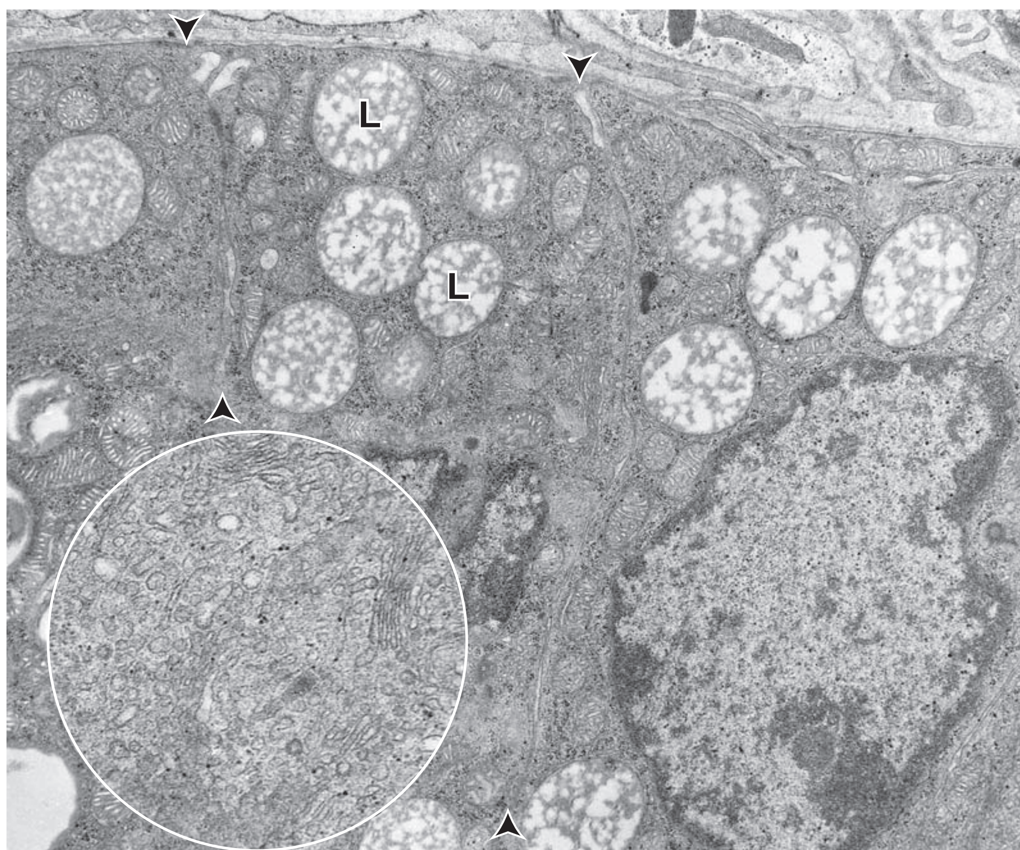


FIGURA 21-27 ▲ **Fotomicrografía electrónica de células de la zona fasciculada.** . El límite entre las células contiguas del cordón se indica mediante las *puntas de flecha*. Las inclusiones lipídicas *(L)* son abundantes (se ha extraído el lípido parcialmente). 15 000 X. **Recuadro.** Un mayor aumento de una región de la célula en la parte *superior* de la fotomicrografía permite ver un REL extenso, que es característico de las células secretoras de esteroides. También son visibles porciones del aparato de Golgi. 40 000 X.

CUADRO 21-5 Correlación clínica: células cromafines y feocromocitoma

Las **células cromafines** (así llamadas porque reaccionan con las sales de cromo) de la médula suprarrenal son parte del sistema de células de captación y descarboxilación de precursores amínicos (APUD). Se cree que la reacción cromafín comprende la oxidación y la polimerización de las catecolaminas contenidas dentro de las vesículas de secreción de estas células. Las células cromafines se definen clásicamente como derivadas del neuroectodermo, inervadas por fibras nerviosas simpáticas presinápticas y capaces de sintetizar y secretar catecolaminas.

Un tumor poco frecuente derivado de las células cromafines denominado **feocromocitoma** produce cantidades excesivas de catecolaminas. Dado que las células cromafines también se encuentran fuera de la médula suprarrenal en los ganglios simpáticos paravertebrales, prevertebrales y otros sitios, estos tumores también pueden originarse fuera de la glándula suprarrenal. Estos feocromocitomas extrasuprarrenales se denominan **paragangliomas** porque los grupos dispersos de células cromafines que se localizan entre los componentes del sistema nervioso autónomo (SNA) o cerca de ellos reciben el nombre de *paraganglios*. Pueden aparecer síntomas episódicos relacionados con los efectos farmacológicos de la secreción excesiva de catecolaminas. En consecuencia, los feocromocitomas pueden precipitar a la hipertensión y a las arritmias cardíacas potencialmente mortales, a la ansiedad y al temor de muerte inminente. La mayoría de los feocromocitomas contienen un predominio de células cromafines que secretan noradrenalina en comparación con la médula suprarrenal normal, la cual se compone de cerca del 85 % de células secretoras de adrenalina. La estimulación de los receptores α-adrenérgicos produce elevación de la tensión arterial, aumento de la contractilidad cardíaca, glucogenólisis, gluconeogénesis y relajación intestinal. La estimulación de los receptores β–adrenérgicos produce un aumento de la frecuencia cardíaca y de la contractilidad del corazón. Para prevenir las crisis hipertensivas durante la cirugía, es necesario un control riguroso con bloqueadores α y β.

En resumen, los feocromocitomas con frecuencia se describen según la **"regla de los 10"**:

- 10% son extrarrenales (paragangliomas) y de ellos, el 10% están fuera del abdomen.
- 10% aparecen en niños.
- 10% son múltiples o bilaterales.
- 10% no están asociados con hipertensión.
- 10% son malignos.
- 10% son familiares.
- 10% recidivan después de la extirpación quirúrgica.
- 10% se encuentran por casualidad durante los estudios de diagnóstico por imágenes no relacionados.

Irrigación

Cada **glándula suprarrenal** se encuentra irrigada por las **arterias suprarrenales superior**, **media** e **inferior** y drenada por las **venas suprarrenales** (v. fig. 21-20). Del lado izquierdo, la vena suprarrenal drena en la vena renal izquierda, mientras que del lado derecho, la vena suprarrenal drena directamente en la vena cava inferior. Estos vasos se ramifican antes de ingresar en la cápsula para producir muchas arterias pequeñas que la perforan. En la cápsula, las arterias se ramifican para dar origen a tres patrones principales de distribución sanguínea (fig. 21-23). Los vasos forman un sistema que consiste en:

- **capilares capsulares** que irrigan la cápsula.
- **capilares sinusoidales corticales fenestrados** que irrigan la corteza y después drenan en los sinusoides capilares medulares fenestrados.
- **arteriolas medulares** que atraviesan la corteza, ingresan en los tabiques y llevan sangre arterial a los **sinusoides capilares medulares**.

La médula tiene así una irrigación doble: sangre arterial desde las arteriolas medulares y sangre venosa desde los capilares sinusoidales corticales que ya han irrigado la corteza. Las vénulas que se originan a partir de los sinusoides medulares y corticales drenan en las pequeñas venas colectoras medulosuprarrenales que se reúnen para formar la gran **vena medulosuprarrenal central**, que desemboca directamente como la vena suprarrenal en la vena cava inferior en el lado derecho y en la vena renal izquierda en el lado izquierdo (v. fig. 21-20). En los seres humanos, la vena medulosuprarrenal central y sus tributarias son poco habituales en el sentido de que poseen una túnica media con haces conspicuos de células musculares lisas de orientación longitudinal (fig. 21-24). La contracción sincrónica de los haces musculares lisos longitudinales a lo largo de la vena medulosuprarrenal central y sus tributarias, reduce el volumen de la glándula suprarrenal. Esta reducción de volumen mejora el flujo de salida de las hormonas desde la médula suprarrenal hacia la circulación, una acción comparable a escurrir una esponja empapada de líquido.

Los **vasos linfáticos** están presentes en la cápsula y en el tejido conjuntivo que rodea los vasos sanguíneos de mayor calibre en la glándula. También se han encontrado en el parénquima de la médula suprarrenal. Los vasos linfáticos desempeñan un papel importante en la distribución de la cromogranina A, un producto de secreción de las células cromafines. La **cromogranina A** es un complejo de proteínas de almacenamiento intracelular de 48 kDa para la adrenalina y la noradrenalina y también es una molécula precursora de varios péptidos reguladores, que incluyen la vasostatina, la pancreastatina, la catestatina y la parastatina. Estos péptidos modulan la función neuroendocrina de las células cromafines (efecto autocrino) y otras células en órganos distantes.

Células de la médula suprarrenal

Las células cromafines localizadas en la médula suprarrenal están inervadas por las neuronas simpáticas presinápticas.

La porción central de la glándula suprarrenal, la **médula**, está compuesta por el parénquima de células epitelioides grandes y pálidas, denominadas **células cromafines (células medulares)**, tejido conjuntivo, capilares sinusoidales abundantes y nervios. Las células cromafines son, en efecto, neuronas modificadas (cuadro 21-5). Muchas fibras nerviosas simpáticas presinápticas mielínicas pasan directamente a las células cromafines de la médula (v. cap. 12). Cuando los impulsos nerviosos transportados por las fibras simpáticas alcanzan las células cromafines secretoras de catecolaminas, liberan sus productos de secreción. Por lo tanto, las células cromafines son consideradas el equivalente de las neuronas posganglionares. Sin embargo, carecen de evaginaciones axónicas. Estudios experimentales han demostrado que cuando las células cromafines crecen en cultivo, extienden evaginaciones similares a axones. Sin embargo, el crecimiento axónico se puede inhibir por glucocorticoides (hormonas secretadas por la corteza suprarrenal). Por consiguiente, las hormonas de la corteza suprarrenal ejercen un control sobre la morfología de las células cromafines e impiden que se formen evaginaciones nerviosas. Las células cromafines, por lo tanto, se parecen más a las células endocrinas típicas, ya que su producto de secreción ingresa en el torrente sanguíneo a través de los capilares fenestrados.

Las **células ganglionares** también están presentes en la médula. Sus axones se extienden en forma periférica hacia el parénquima de la corteza suprarrenal para modular su actividad secretora e inervar los vasos sanguíneos y continúan fuera de la glándula hacia los nervios esplácnicos que inervan los órganos abdominales.

Las células cromafines de la médula suprarrenal tienen una función secretora.

Las **células cromafines** están organizadas en cúmulos ovoides y cordones cortos anastomosados. Los capilares sanguíneos están dispuestos en estrecha relación con el parénquima. Se originan a partir de los capilares corticales o como ramas de las arteriolas corticales.

Desde el punto de vista estructural, las células cromafines se caracterizan por numerosas vesículas de secreción cuyos diámetros oscilan entre 100 nm y 300 nm, cisternas del RER y un aparato de Golgi bien desarrollado. El material secretor dentro las vesículas puede teñirse de manera específica para demostrar histoquímicamente que las catecolaminas adrenalina y noradrenalina secretadas por las células cromafines son producidas por diferentes tipos de células (fig. 21-25). El MET también permite observar dos poblaciones de células cromafines que se distinguen por la índole de sus vesículas limitadas por membrana:

- Las células de una población contienen sólo **vesículas de centro denso** que son de gran tamaño. Estas células secretan noradrenalina.
- Las células de otra población **contienen vesículas** que son más pequeñas, más homogéneas y menos densas. Estas células secretan adrenalina.

La exocitosis de las vesículas de secreción es desencadenada por la liberación de acetilcolina desde los axones simpáticos preganglionares que establecen sinapsis con cada célula cromafín.

La **adrenalina** y la **noradrenalina** constituyen menos del 20 % del contenido de las vesículas de secreción medulares. Las vesículas también contienen grandes cantidades de proteínas solubles de 48 kDa, denominadas **cromograninas**, que parecen que le imparten la densidad al contenido de las ve-

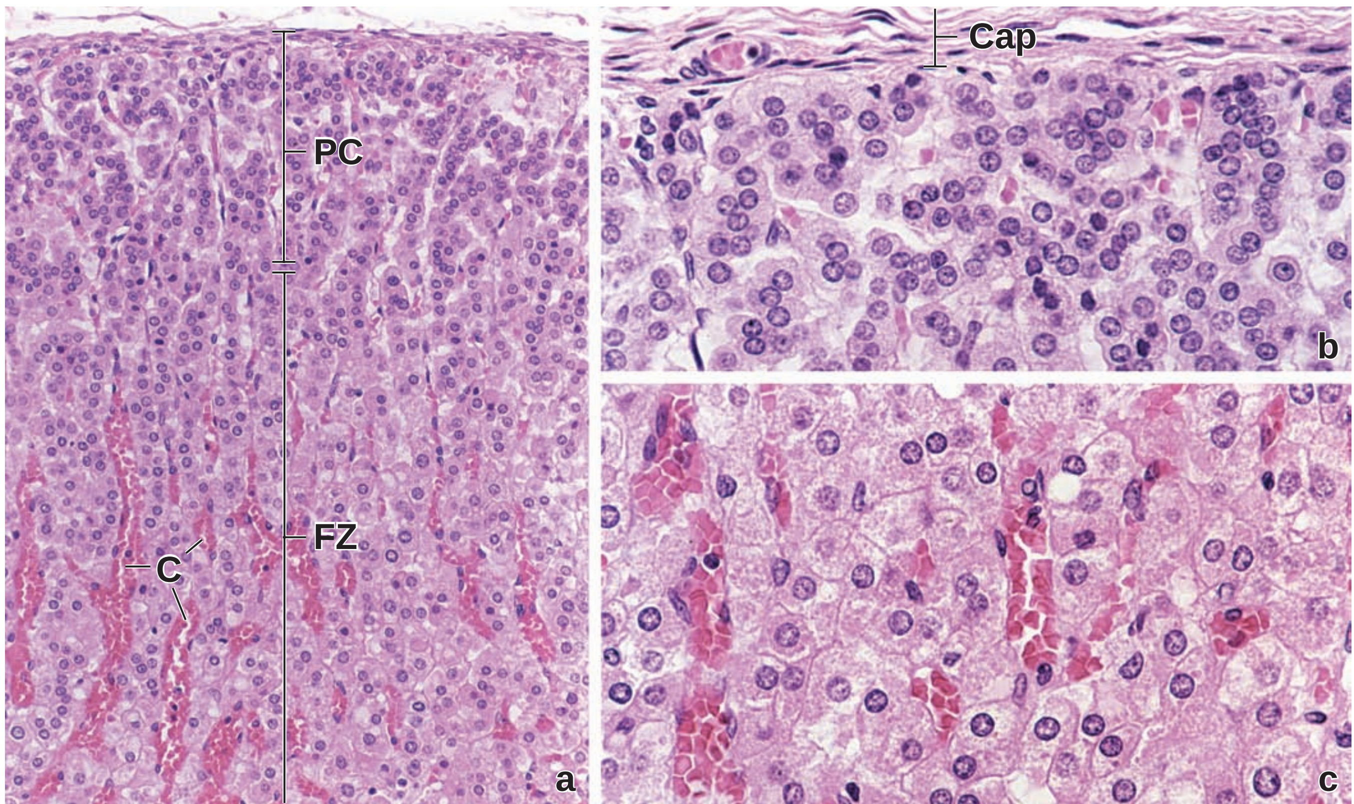


FIGURA 21-28 ▲ Fotomicrografías de una glándula suprarrenal de un feto humano. a. Fotomicrografía con poco aumento de un corte teñido con H&E de una glándula suprarrenal fetal. La corteza permanente *(PC)* se indica en la parte superior de la fotomicrografía. Debajo se encuentra la zona fetal *(FZ)* en la cual las células están dispuestas en cordones lineales anastomosados. Algunos de los capilares *(C)* están dilatados por su contenido de eritrocitos, que los torna más visibles. 100 X. **b.** Una fotomicrografía de la misma muestra vista con más aumento en la que aparecen la cápsula *(Cap)* y la corteza permanente subyacente. Las células están dispuestas en grupos arqueados que se extienden en la forma de cordones cortos. Obsérvese la estrecha proximidad de los núcleos y la poca cantidad de citoplasma en estas células. 200 X. **c.** Esta fotomicrografía muestra las células de la zona fetal con el mismo aumento que en **b.** Obsérvese el tamaño un poco mayor de los núcleos y la cantidad considerable de citoplasma en cada célula de la zona fetal. También, obsérvese el citoplasma eosinófilo, comparado con el citoplasma más basófilo de las células de la corteza permanente. 200 X. (Espécimen original, gentileza del Dr. William H. Donnelly).

CUADRO 21-6 Consideraciones funcionales: biosíntesis de las hormonas suprarrenales

El **colesterol** es el precursor básico de varias hormonas esteroides, es decir, corticosteroides, hormonas sexuales, ácidos biliares y vitamina D. Alrededor de la mitad del colesterol en el organismo proviene de la dieta y la otra mitad deriva de la biosíntesis *de novo*. La síntesis de colesterol se produce en el citoplasma y los orgánulos a partir de acetil-CoA. La biosíntesis en el hígado es responsable de alrededor del 10 % de la cantidad producida en un día, mientras que la de los intestinos alcanza más o menos al 15 %. Además, una pequeña porción de colesterol es sintetizada por las células de la corteza suprarrenal. Tanto el colesterol de la dieta como el sintetizado *de novo* se transporta dentro de las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)**. El colesterol se almacena en las inclusiones lipídicas dentro del citoplasma de las células de la corteza suprarrenal en la forma de ésteres de colesterol.

Las hormonas esteroides en las glándulas suprarrenales se sintetizan a partir de los ésteres de colesterol por la escisión de parte de la cadena lateral y las modificaciones en sitios específicos en el resto de la molécula. Las enzimas que catalizan estas modificaciones se ubican en diferentes zonas de la corteza así como en diferentes sitios citoplasmáticos dentro de las células. Por ejemplo, la escisión de la cadena lateral del colesterol es catalizada por la **enzima separadora de cadena lateral ligada a P450 (P450scc)** o desmolasa, que se encuentra sólo en las mitocondrias de las células productoras de esteroides. Esta enzima es inducida por la angiotensina II en la zona glomerular y por la ACTH en la zona fasciculada y la zona reticular. Las otras enzimas necesarias para la producción de esteroides se ubican dentro del REL, el citosol y las mitocondrias. Por lo tanto, la molécula precursora puede desplazarse desde el REL hacia la mitocondria y volver atrás varias veces hasta que se obtenga la estructura molecular definitiva de un corticosteroide dado.

Los ésteres de colesterol extraídos de las inclusiones lipídicas citoplasmáticas y utilizados en la síntesis de hormonas esteroides son repuestos con rapidez a partir de los ésteres de colesterol contenidos dentro de las LDL transportadas en la sangre. Estos ésteres son la fuente principal de colesterol utilizado en la síntesis de corticosteroides. En condiciones de estimulación breve o prolongada con ACTH, los depósitos de lípidos en las células corticales suprarrenales se reclutan para la síntesis de corticosteroides.

sículas. Estas proteínas, junto con ATP y Ca^{2+}, contribuirían a fijar las catecolaminas de bajo peso molecular y se liberan con las hormonas durante la exocitosis. Las catecolaminas, sintetizadas en el citosol, son transportadas al interior de las vesículas por la acción de la ATPasa activada por magnesio que está en la membrana de la vesícula. Los fármacos como la **reserpina**, que causan la desaparición de las catecolaminas de las vesículas, actuarían por inhibición de este mecanismo de transporte.

Los glucocorticoides secretados en la corteza inducen la conversión de la noradrenalina en adrenalina en las células cromafines.

Los **glucocorticoides** producidos en la corteza suprarrenal alcanzan la médula directamente a través de la continuidad que hay entre los capilares sinusoidales corticales y medulares. Éstos inducen la enzima que cataliza la metilación de noradrenalina para producir adrenalina. La índole del flujo sanguíneo se relaciona con las diferencias regionales en la distribución de las células cromafines que contienen noradrenalina y adrenalina. Las células que contienen adrenalina son más abundantes en las regiones de la médula irrigadas con sangre que ha pasado a través de los sinusoides corticales y, por lo tanto, contiene glucocorticoides secretados. En algunas especies, las células que contienen noradrenalina son más abundantes en aquellas regiones de la médula irrigadas por capilares derivados de las arteriolas corticales.

Las catecolaminas, en cooperación con los glucocorticoides, preparan al cuerpo para la respuesta de "lucha o huida".

La **liberación súbita de catecolaminas** establece las condiciones para el uso máximo de energía y, por lo tanto, para el esfuerzo físico máximo. Tanto la adrenalina como la noradrenalina estimulan la glucogenólisis (liberación de glucosa en el torrente sanguíneo) y la movilización de los ácidos grasos libres desde el tejido adiposo. La liberación de catecolaminas también causa un aumento en la tensión arterial, dilatación de los vasos sanguíneos coronarios, vasodilatación de vasos que irrigan el sistema osteomuscular, vasoconstricción de vasos que transportan sangre a la piel y al tubo digestivo, aumento de la frecuencia y gasto cardíacos e incremento de la frecuencia respiratoria y de la profundidad inspiratoria.

Subdivisión de la corteza suprarrenal

La **corteza suprarrenal** está dividida en tres zonas según la disposición de sus células (fig. 21-26):

- **Zona glomerular**, que es la zona externa angosta que constituye hasta el 15 % del volumen cortical.
- **Zona fasciculada**, que es la zona media gruesa que constituye alrededor del 80 % del volumen cortical.
- **Zona reticular**, que es la zona interna que constituye sólo entre el 5 % y el 7 % del volumen cortical pero es más gruesa que la zona glomerular dada su ubicación más central.

Zona glomerular

Las células de la **zona glomerular** (*lat. glomus*, pelota) están dispuestas muy juntas en grupos ovoides y columnas curvas que se continúan con los cordones celulares de la zona fasciculada (v. fig. 21-26a). Las células de la zona glomerular son relativamente pequeñas y cilíndricas o piramidales (v. fig. 21-23). Sus núcleos esferoidales aparecen apiñados y son hipercromáticos. En los seres humanos, algunas regiones de la corteza pueden carecer de una zona glomerular reconocible. Una red extensa de capilares sinusoidales fenestrados rodea cada grupo celular. Las células poseen abundante retículo endoplásmico liso (REL), múltiples complejos de Golgi, grandes mitocondrias con crestas laminares, ribosomas libres y algunos RER. Las inclusiones lipídicas son escasas.

La zona glomerular secreta aldosterona, que actúa en el control de la tensión arterial.

Las células de la zona glomerular secretan el **mineralocorticoide** primario llamado **aldosterona**, un compuesto que funciona en la regulación de la homeostasis del sodio y del potasio y el equilibrio hídrico. La aldosterona actúa sobre las células principales en los túbulos distales de la nefrona en los riñones, la mucosa gástrica y las glándulas salivales y sudoríparas para estimular la reabsorción de sodio en estos sitios así como para estimular la excreción de potasio de los riñones. La aldosterona es producida a partir del **colesterol** por una serie de reacciones enzimáticas controladas por la angiotensina II (v. más adelante). El último paso de la biosíntesis de la aldosterona se ve facilitado por la **aldosterona sintasa**, que se expresa exclusivamente en las células de la zona glomerular. Las células de la zona glomerular carecen de la enzima 17α-hidrolasa y, por lo tanto, son incapaces de producir otras hormonas esteroides suprarrenales, como el cortisol o los andrógenos suprarrenales.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona provee el retrocontrol de la zona glomerular.

La zona glomerular está bajo el retrocontrol del **sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS)**. Las **células yuxtaglomerulares** del riñón liberan **renina** en respuesta a la reducción de la tensión arterial o a una concentración sanguínea de sodio reducida. La renina circulante cataliza la conversión del **angiotensinógeno** circulante en **angiotensina I,** que a su vez es convertida en **angiotensina II** por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en el pulmón. La angiotensina II estimula entonces las células de la zona glomerular para producir y secretar **aldosterona**. A medida que la presión arterial, la concentración de sodio y el volumen sanguíneo aumentan en respuesta a la aldosterona, se inhibe la liberación de renina desde las células yuxtaglomerulares. Los fármacos que inhiben la ACE en el pulmón son eficaces en el tratamiento de la **hipertensión esencial crónica**.

Zona fasciculada

Las células de la **zona fasciculada** (*lat. fascis,* fascículo) son grandes y poliédricas. Se disponen en cordones rectos largos, de una o dos células de espesor, que están separados por los capilares sinusoidales (v. fig. 21-26a). Las células de la zona fasciculada poseen un núcleo esferoidal pálido. Las células binucleadas son comunes en esta zona. El MET revela las características típicas de las células secretoras de esteroides, a saber, un REL muy desarrollado (más desarrollado que en las células de la zona glomerular) y mitocondrias con crestas tubulares. También presentan un aparato de Golgi bien desarrollado y abundantes perfiles de RER que pueden impartir una

basofilia leve a algunas partes del citoplasma (fig. 21-27). Sin embargo, el citoplasma en general es acidófilo y contiene una gran cantidad de inclusiones lipídicas, si bien suele aparecer vacuolado en los cortes histológicos de rutina debido a la extracción de lípidos durante la deshidratación. Las inclusiones lipídicas contienen grasas neutras, ácidos grasos, colesterol y fosfolípidos que son precursores de las hormonas esteroides secretadas por estas células.

La secreción principal de la zona fasciculada consiste en glucocorticoides que regulan el metabolismo de la glucosa y los ácidos grasos.

Las células en la zona fasciculada no pueden producir aldosterona porque carecen de la enzima aldosterona sintasa. Sin embargo, poseen otras dos importantes enzimas, la 17α–hidrolasa y la 17,20–liasa, para producir **glucocorticoides** y pequeñas cantidades de **gonadocorticoides (andrógenos suprarrenales)**. Los glucocorticoides reciben su nombre por el papel que desempeñan en la regulación de la **gluconeogénesis** (síntesis de glucosa) y la **glucogénesis** (polimerización de glucógeno). Uno de los glucocorticoides principales secretados por la zona fasciculada, el **cortisol**, actúa sobre muchas células y tejidos diferentes para incrementar la disponibilidad metabólica de la glucosa y de los ácidos grasos, que son fuentes de energía inmediata. El otro glucocorticoide, la **corticosterona**, se secretada y circula en la sangre en concentraciones de 10 a 20 veces inferiores al cortisol. Dentro de su función amplia, los glucocorticoides tendrían efectos distintos y hasta opuestos en los diferentes tejidos:

- **En el hígado**, los glucocorticoides estimulan la conversión de los aminoácidos en glucosa, estimulan la polimerización de la glucosa en glucógeno y promueven la captación de aminoácidos y ácidos grasos.
- **En el tejido adiposo**, los glucocorticoides estimulan la degradación de los lípidos en glicerol y ácidos grasos libres.
- **En otros tejidos**, reducen el ritmo de utilización de glucosa y promueven la oxidación de ácidos grasos.
- **En las células** como los fibroblastos, inhiben la síntesis proteica y promueven el catabolismo proteico con

Los **glucocorticoides** también deprimen las respuestas inmunitarias e inflamatorias y, como consecuencia de esto último, inhiben la curación de las heridas. La **hidrocortisona**, una forma sintética del cortisol, se utiliza en el tratamiento de alergias e inflamación. Deprime la respuesta inflamatoria al suprimir la producción de la interleucina 1 (IL-1) y la IL-2 de los linfocitos y los macrófagos. Los glucocorticoides también estimulan la destrucción de los linfocitos en los nódulos linfáticos e inhiben la mitosis de los linfoblastos transformados.

La ACTH regula la secreción de la zona fasciculada.

La secreción y la producción de glucocorticoides y esteroides sexuales por la zona fasciculada están bajo el retrocontrol del **sistema CRH–ACTH.** La ACTH es necesaria para la proliferación y el mantenimiento celulares y también estimula la síntesis esteroides y aumenta el flujo sanguíneo a través de la glándula suprarrenal. En los animales, la administración de ACTH causa hipertrofia en la zona fasciculada.

Los glucocorticoides circulantes pueden actuar directamente sobre la hipófisis, aunque más comúnmente ejercen su retrocontrol sobre las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo, que causa la liberación de CRH en la circulación porta hipotalamohipofisaria. Ciertos hallazgos también indican que los glucocorticoides circulantes y los efectos fisiológicos que producen estimulan centros encefálicos superiores que, a su vez, determinan la liberación de CRH por las neuronas hipotalámicas.

Zona Reticular

Las células de la **zona reticular** (*lat. rete*, red) son notablemente más pequeñas que las de la zona fasciculada y sus núcleos son más hipercromáticos (v. fig. 21-23). Están dispuestas en cordones anastomosados que están separados por capilares fenestrados. Las células tienen una cantidad relativamente escasa de inclusiones lipídicas. Se observan tanto células claras como oscuras. Las células oscuras tienen abundantes gránulos grandes de pigmento de lipofuscina y núcleos hipercromáticos. Las células de esta zona son pequeñas debido a que tienen menos citoplasma que las células de la zona fasciculada y, por lo tanto, los núcleos aparecen más compactos. Exhiben características de las células secretoras de esteroides, a saber, un REL bien desarrollado y muchas mitocondrias alargadas con crestas tubulares, pero tienen poco RER.

La secreción principal de la zona reticular son los gonadocorticoides (andrógenos suprarrenales).

La secreción principal de las células de la zona reticular consiste en **gonadocorticoides (andrógenos suprarrenales)**, sobre todo **dehidroepiandrosterona (DHEA**), **sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS)** y **androstenediona**. Las células también secretan algunos glucocorticoides pero en cantidades mucho menores que las de la zona fasciculada. Aquí también, el glucocorticoide secretado en mayor proporción es el **cortisol**.

La DHEA y DHEAS son menos poderosas que los andrógenos producidos por las gónadas, pero tienen un efecto sobre el desarrollo de las características sexuales secundarias. En los hombres, los andrógenos suprarrenales son de escasa importancia dado que la testosterona producida por el testículo es un andrógeno mucho más poderoso. Sin embargo, en las mujeres, los andrógenos suprarrenales estimulan el crecimiento del vello axilar y púbico durante la pubertad y la adolescencia. La DHEA puede convertirse en una androstenediona y después en andrógenos más poderosos como la testosterona y los estrógenos en los tejidos periféricos. La enzima clave que facilita la conversión de la androstenediona en testosterona es la **17-cetosteroide reductasa (17KSR)** y esta reacción es la vía principal de la producción de testosterona en la mujer.

La zona reticular también es regulada por el retrocontrol del sistema CRH–ACTH y se atrofia después de una **hipofisectomía**. La ACTH exógena mantiene la estructura y la función de la zona reticular después de una hipofisectomía.

Glándula suprarrenal fetal

La glándula suprarrenal fetal consiste en una corteza externa permanente estrecha y una corteza fetal o zona fetal interna gruesa.

Una vez que está completamente establecida, la **glándula suprarrenal** fetal es inusual en términos de su organización y su gran tamaño en relación con otros órganos en desarrollo. La glándula se origina a partir de las células mesoteliales de

origen mesodérmico localizadas entre la raíz del mesenterio y las crestas urogenitales en desarrollo (v. fig. 21-22a). Las células mesodérmicas penetran el mesénquima subyacente y dan origen a una gran masa celular eosinófila que se convertirá en la corteza o zona fetal funcional (v. fig. 21-22b). Más tarde, una segunda oleada de células derivadas del mesotelio de la pared abdominal posterior rodea la masa celular primaria (v. fig. 21-22b). Cerca del cuarto mes de gestación, la glándula suprarrenal alcanza su masa máxima en términos de peso corporal y es sólo un poco más pequeña que el riñón contiguo (v. fig. 21-22c). Al final de la gestación, las glándulas suprarrenales son equivalentes en tamaño y peso a los del adulto y producen entre 100 mg y 200 mg de compuestos esteroides por día, cerca del doble de la producción de las glándulas adultas.

El aspecto histológico de la glándula suprarrenal fetal es superficialmente similar al de la glándula suprarrenal de un adulto. Durante la última etapa de vida fetal, la mayor parte de la glándula consiste en cordones de células eosinófilas grandes que constituyen aproximadamente el 80 % de su masa. Esta porción de la glándula, conocida como **corteza fetal** (también llamada **zona fetal**), se origina a partir de la migración inicial de células mesodérmicas. El resto de la glándula está compuesta por una capa periférica de células pequeñas con citoplasma escaso. Esta porción, conocida como **corteza permanente**, se origina a partir de la migración celular mesodérmica secundaria. La corteza permanente angosta, cuando está completamente establecida en el embrión, se parece a la zona glomerular del adulto. Las células están dispuestas en grupos arqueados que se extienden en la forma de cordones breves que, a su vez, se continúan con los cordones de la zona fetal subyacente (fig. 21-28). En los preparados teñidos con H&E, el citoplasma de las células de la corteza permanente exhiben algo de basofília; en combinación con los núcleos compactos, esto le imparte a esta porción de la glándula un tinte azul, en contraste con la tinción eosinófila de la zona fetal.

Con el MET, las células de la corteza permanente exhiben pequeñas mitocondrias con crestas laminares, abundantes ribosomas y pequeñas siluetas de Golgi. Las células de la zona fetal, en cambio, son considerablemente más grandes y están dispuestas en cordones irregulares de ancho variable. Con el MET, estas células exhiben mitocondrias esferoidales con crestas tubulares, inclusiones lipídicas pequeñas, un RER extenso que es la causa de la eosinofilia del citoplasma y múltiples siluetas de Golgi. En conjunto, estas características son distintivas de las células secretoras de esteroides.

El desarrollo de la glándula suprarrenal fetal es parte de un proceso complejo de maduración y preparación del feto para la vida extrauterina.

La suprarrenal fetal **carece de una médula definitiva**. Las células cromafines están presentes pero dispersas entre las células de la zona fetal y son difíciles de reconocer en los preparados teñidos con H&E. Las células cromafines se originan a partir de la cresta neural (v. fig. 21-22a) e invaden la zona fetal en el momento de su formación (v. fig. 21-22b). Permanecen en su ubicación en grupos celulares pequeños y dispersos durante la vida fetal (v. fig. 21-22c).

La irrigación tanto de la corteza permanente como de la zona fetal ocurre a través de los capilares sinusoidales que transcurren entre los cordones y se unen para formar conductos venosos de mayor calibre en el centro de la glándula. A diferencia de lo que ocurre en la suprarrenal postnatal, en el parénquima de la glándula suprarrenal fetal no hay arteriolas.

Desde el punto de vista funcional, la glándula suprarrenal fetal se encuentra bajo el control del sistema de retrocontrol de CRH-ACTH a través de la hipófisis fetal. Interactúa con la placenta para funcionar como un órgano secretor de esteroides porque carece de ciertas enzimas necesarias para la síntesis de esteroides que están presentes en la placenta. De modo similar, la placenta carece de ciertas enzimas necesarias para la síntesis de esteroides que están presentes en la glándula suprarrenal fetal. Por lo tanto, la glándula suprarrenal fetal es parte de la **unidad feto-placentaria**. Los dos órganos intercambian moléculas precursoras para permitir la síntesis de glucocorticoides, aldosterona, andrógenos y estrógenos.

En el nacimiento, la corteza fetal sufre una rápida involución que reduce la glándula hasta una cuarta parte de su tamaño previo dentro del primer mes posnatal. La corteza permanente crece y madura para formar la zonificación característica de la corteza adulta. Con la involución y la desaparición de las células de la zona fetal, las células cromafines se aglomeran para formar la médula. Si las glándulas suprarrenales no pueden desarrollarse en forma adecuada, puede producirse la **hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)**. La CAH corresponde a un grupo de trastornos autosómicos recesivos caracterizados por la insuficiencia de una enzima que participa en la síntesis de cortisol y/o aldosterona. La insuficiencia de la **enzima 21-hidroxilasa** que participa en la síntesis de aldosterona es la forma más común de CAH, que corresponde al 90 % de los casos.

Puntos esenciales
Órganos endocrinos



GENERALIDADES DEL SISTEMA ENDOCRINO

- El **sistema endocrino** produce diversas secreciones denominadas **hormonas** y sustancias hormonalmente activas que ingresan en el sistema circulatorio para su transporte hacia las células diana.
- Las hormonas y las sustancias hormonalmente activas están divididas en tres clases de compuestos: los **péptidos** (p. ej., insulina, GH, ACTH), los **esteroides** (esteroides gonadales y esteroides adrenocorticales) y los **análogos de aminoácidos** y del **ácidos araquidónico** (p. ej., catecolaminas, prostaglandinas).
- Las hormonas interactúan con **receptores de la superficie celular** específicos (hormonas peptídicas o catecolaminas) o con **receptores intracelulares** (esteroides y hormonas tiroideas).
- La regulación de la función hormonal está controlada por **mecanismos de retrocontrol** desde los órganos diana.

HIPÓFISIS (GLÁNDULA PITUITARIA)

- La **hipófisis** está compuesta por dos partes: el **lóbulo anterior (adenohipófisis)**, que consiste en tejidos epiteliales glandulares y el **lóbulo posterior (neurohipófisis)**, que está formado por tejido nervioso secretor que se desarrolla a partir del neuroectodermo del SNC.
- El **lóbulo anterior** de la hipófisis está compuesto por tres porciones: **la porción distal**, **la porción intermedia** y **la porción tuberal**, que rodea el infundíbulo.
- El **sistema porta hipotalamohipofisario** irriga la hipófisis y actúa como enlace entre el hipotálamo y la hipófisis.
- La **circulación portal** comprende una red de capilares fenestrados del infundíbulo y la eminencia media del hipotálamo así como las venas portales hipofisarias y una red secundaria de capilares en la porción distal. La circulación transporta **hormonas liberadoras** desde las neuronas hipotalámicas hacia las células en la porción distal, donde se controla la secreción celular.
- De acuerdo con las reacciones de tinción de los gránulos secretores de las células endocrinas, las células de la porción distal se identifican como **basófilas** (10 %), **acidófilas** (40 %) y **cromófobas** (50 %).
- En la porción distal, mediante reacciones inmunocitoquímicas, se identifican cinco tipos celulares funcionales: **somatotrofas (células GH)** que producen la **hormona del crecimiento (GH; somatotrofina)**; **lactotrofas (células PRL, mamotrofas)** que producen **prolactina (PRL)**; **corticotrofas (células ACTH)** que producen **proopiomelanocortina (POMC)**, una molécula precursora de la **hormona adrenocorticotrófica (ACTH)**; **tirotrofas (células TSH)** que producen **tirotrofina (TSH)** y **gonadotrofas (células FSH y LH)** que producen la **hormona luteinizante (LH)** y la **hormona foliculoestimulante (FSH)**.
- El **lóbulo posterior** de la hipófisis (la porción nerviosa y el infundíbulo) es una extensión del SNC. Libera hormonas producidas en los **núcleos supraópticos (hormona antidiurética [ADH] o vasopresina)** y los **núcleos paraventriculares (oxitocina)** del hipotálamo.
- El **tracto hipotalamohipofisario** envía ADH y oxitocina al lóbulo posterior, donde son almacenadas en las terminales axónicas **(cuerpos de Herring)** y liberadas en la circulación.

GLÁNDULA PINEAL

- La **glándula pineal** es una glándula neuroendocrina que se desarrolla a partir del neuroectodermo y permanece unida al cerebro. Dado que posee conexiones con el ojo mediante el tracto retinohipotalámico, es un regulador importante del **ritmo circadiano**.
- La glándula pineal contiene dos tipos de células parenquimatosas: los **pinealocitos** que secretan **melatonina** y las **células intersticiales (gliales)** de sostén. También posee concreciones calcificadas características denominadas **acérvulos cerebrales o arenilla cerebral**.

GLÁNDULA TIROIDES

- La **glándula tiroides** está localizada en el cuello y se desarrolla a partir del revestimiento endodérmico del piso de la faringe primitiva.
- La glándula tiroides está compuesta principalmente por **folículos tiroideos**, los que en general están formados por un **epitelio folicular** simple cúbico. La luz de los folículos está llena con una masa gelatinosa denominada **coloide**, que contiene tiroglobulina, una forma inactiva de almacenamiento de las hormonas tiroideas.
- El epitelio folicular contiene dos tipos de células: **células foliculares** que producen las hormonas tiroideas T_4 y T_3 y **células parafoliculares** que producen calcitonina.
- La **síntesis** de T_4 y T_3 ocurre en las células foliculares y en la luz del folículo. Está compuesta por una serie de pasos, que comienzan con la síntesis de tiroglobulina y siguen con la captación y la oxidación de yoduro hasta la yodación de tiroglobulina para formar las hormonas T_4 y T_3.
- En respuesta a la **estimulación de TSH**, las células foliculares resorben coloide y transportan T_4 y T_3 hacia la circulación.

GLÁNDULAS PARATIROIDES

- Las **glándulas paratiroides** (dos pares) se localizan en la superficie posterior de la glándula tiroides. Se desarrollan a partir de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas.
- Las glándulas paratiroides consisten en dos tipos principales de células: **células principales**, que son las más abundantes y secretan la **hormona paratiroidea (PTH)** y las **células oxífilas**.
- La **PTH** regula las concentraciones de calcio y fosfato en la sangre. Se une a los receptores de PTH en las células diana e incrementa la concentración de Ca^{2+} en la sangre.

GLÁNDULAS SUPRARRENALES (ADRENALES)

- Las **glándulas suprarrenales** son órganos pares triangulares incluidos en el tejido adiposo perirrenal en el polo superior de los riñones.
- Las glándulas suprarrenales están organizadas en dos regiones diferentes: la **corteza**, una porción secretora de esteroides que se desarrolla a partir del mesodermo y la **médula**, una porción secretora de catecolamina que se desarrolla a partir de las células de la cresta neural.
- Durante el desarrollo embrionario la **glándula suprarrenal fetal** está compuesta por la corteza fetal sin una médula definitiva.
- La **médula suprarrenal** contiene células cromafines que sintetizan adrenalina y noradrenalina para preparar el cuerpo para la respuesta "lucha o huida".
- La **corteza suprarrenal** está dividida en tres zonas: **la zona glomerular** (externa); **la zona fasciculada** (media gruesa) y **la zona reticular** (interna), que la comunica con la médula.
- Las células de la **zona glomerular** forman cúmulos ovoides y producen **mineralocorticoides** (p. ej., aldosterona). El **sistema renina-angiotensina-aldosterona** proporciona el mecanismo de retrocontrol de la secreción de las células de la zona glomerular.
- Las células de la **zona fasciculada** están dispuestas en cordones rectos largos y producen **glucocorticoides** (p. ej., cortisol) que regulan la gluconeogénesis (síntesis de glucosa) y la glucogénesis (polimerización de glucógeno). La ACTH regula la secreción de las células de la zona fasciculada.
- Las células de la **zona reticular** están dispuestas en cordones anastomosados separados por capilares fenestrados y producen **andrógenos** débiles (sobre todo DHEA). La ACTH regula la secreción de las células de la zona reticular.

LÁMINA 80 Hipófisis I

La **hipófisis (glándula pituitaria)** se ubica en la base del cerebro y se apoya en una depresión del hueso esfenoides, denominada silla turca, en el piso de la fosa craneal media. Está conectada con el hipotálamo por un pedículo corto. Si bien está unida al cerebro, sólo el **lóbulo posterior** de la glándula, la **neurohipófisis,** se desarrolla desde el neuroectodermo. El lóbulo anterior de la glándula, que es de mayor tamaño, denominado **adenohipófisis**, se desarrolla desde el ectodermo orofaríngeo como un divertículo del epitelio bucal, denominado **bolsa de Rathke**.

La adenohipófisis regula otras glándulas endocrinas. Está compuesta por cúmulos y cordones de células epiteliales, que están separados por capilares fenestrados de gran diámetro. La neurohipófisis es un tracto nervioso cuyas terminaciones almacenan y liberan productos de secreción sintetizados por sus somas neuronales ubicados en los **núcleos supraóptico** y **paraventriculare**. Las secreciones contienen **oxitocina** u **vasopresina (hormona antidiurética (ADH)**. Otras neuronas del hipotálamo liberan secreciones en los capilares fenestrados del infundíbulo, que es el primer lecho capilar del **sistema porta hipofisario** que transporta sangre a los capilares fenestrados de la adenohipófisis. Estas secreciones hipotalámicas regulan la actividad de la adenohipófisis.



Hipófisis, ser humano, H&E, 50 X.

Este es un corte sagital de la hipófisis. La **neurohipófisis** (**lóbulo posterior** de la glándula) está delimitada por la *línea de puntos* (indicada por las *flechas*) que la separan de la neurohipófisis. La **porción nerviosa** *(PN)* es la porción expandida de la neurohipófisis que se continúa con el infundíbulo. La **porción tuberal** *(PT)* de la **adenohipófisis (**lóbulo anterior de la glándula) se ubica alrededor del tallo infundibular pero puede cubrir la porción nerviosa en un grado variable. La **porción intermedia** *(PI)* es una banda estrecha de tejido ubicada entre la **porción distal** *(PD)* y la porción nerviosa. Bordea una pequeña hendidura *(Cl)* que constituye un vestigio de la luz de la bolsa de Rathke. La porción distal del lóbulo anterior de la glándula, es la porción más grande. Contiene una variedad de tipos celulares que no están distribuidos en forma uniforme. Esto origina diferencias de tinción (regiones de tinción claras y oscuras) que se observan en toda la porción distal.

Cuando se examina con más aumento, cada uno de los componentes de la adenohipófisis, es decir, la porción distal, la porción tuberal y la porción intermedia, exhibe características a nivel celular que contribuyen a su identificación. Estas características se describen en las fotomicrografías que siguen y en las de la lámina 81.



Porción distal, hipófisis, ser humano, H&E, 375 X.

Esta fotomicrografía muestra una región de la **porción distal** de la adenohipófisis que contienen muchas células **acidófilas** *(A)*. La cantidad de células **basófilas** *(B)* en este sitio particular es menor. Las células acidófilas se identifican con facilidad por la eosinofilia de su citoplasma, a diferencia de las células basófilas cuyo citoplasma es claramente basófilo. Las células **cromófobas** *(C)* también son muy abundantes en este campo. El citoplasma se tiñe poco en comparación con el de las células acidófilas y basófilas. Las células están dispuestas en cordones o cúmulos, entre los que hay capilares *(Cap)*, algunos de los cuales pueden reconocerse, pero la mayor parte se halla en estado colapsado y son difíciles de ver con este aumento.



Porción distal, hipófisis, ser humano, H&E, 375 X.

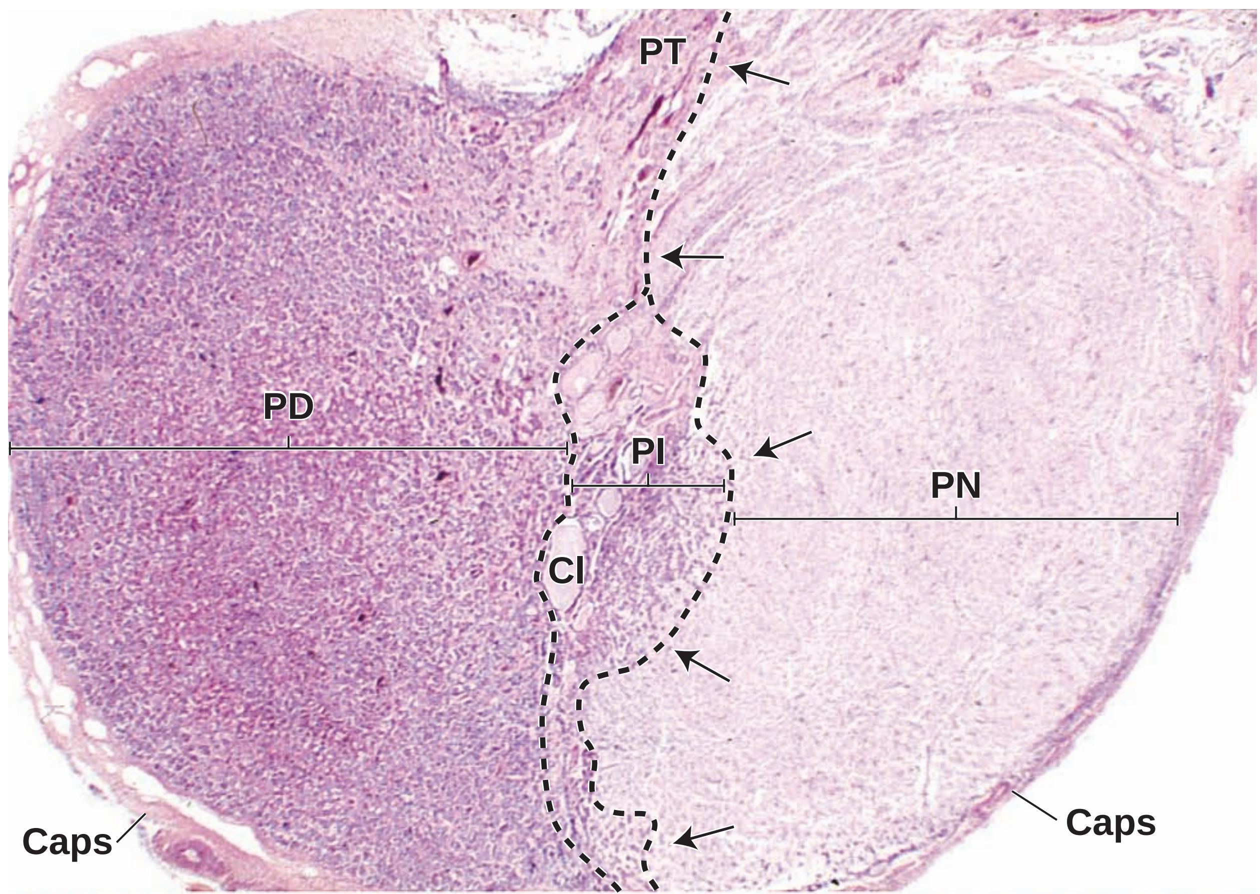
Esta fotomicrografía muestra una región de la **porción distal** de la adenohipófisis que tiene muchas células basófilas *(B)*. En este sitio particular, no se observan células acidófilas reconocibles (en otros sitios, es posible encontrar una distribución más equitativa de células acidófilas y basófilas, aunque normalmente en una región determinada, un tipo celular supera en cantidad al otro). Las células **cromófobas** *(C)* también son bastante abundantes en este sitio. En esta región particular, los núcleos cromófobos son bien visibles, pero el citoplasma de las células es difícil de distinguir.

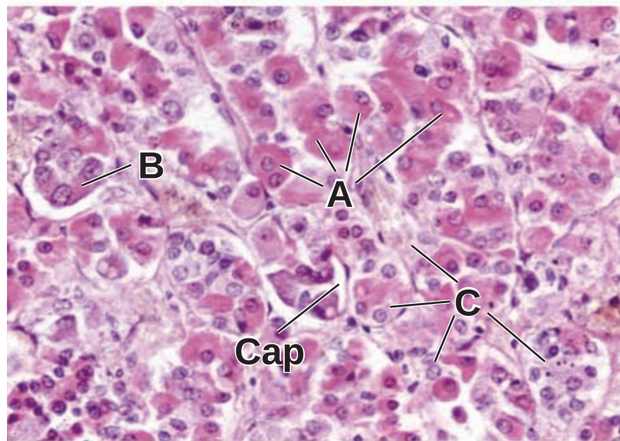


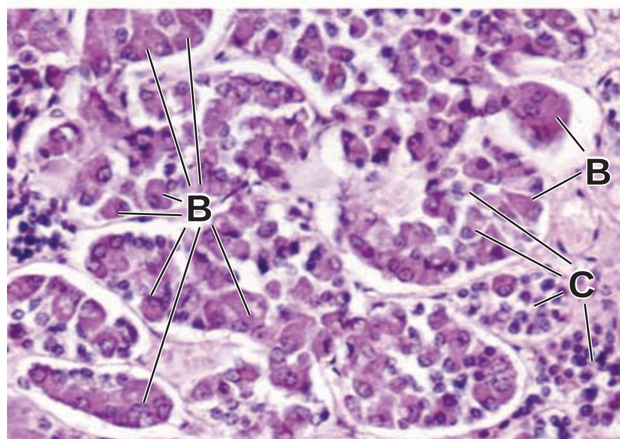
Porción intermedia, hipófisis, ser humano, PAS/azul-negro de anilina, 80 X.

Esta fotomicrografía muestra una pequeña parte de la **porción distal** *(PD)*; el resto permite ver la **porción intermedia** *(PI)* de la adenohipófisis. La porción distal que se muestra aquí contiene capilares abundantes llenos de eritrocitos, que producen el aspecto rojo brillante. La porción intermedia contiene una cierta cantidad de pequeños quistes *(Cy)*. Las células que forman la porción intermedia, que es relativamente pequeña en los seres humanos, son basófilas y cromófobas pequeñas. Las células basófilas han captado el colorante azul, lo cual las torna prominentes. En el *extremo derecho* hay un área menos celular, la **porción nerviosa** (PN).

A, células acidófilas
B, células basófilas
C, células cromófobas
Cap, capilares
Caps, cápsula
Cl, hendidura
Cy, quistes
PD, porción distal
PI, porción intermedia
PN, porción nerviosa
PT, porción tuberal


PT
PD
PI
PN
CI
Caps
Caps


B
A
C
Cap


B
B
C

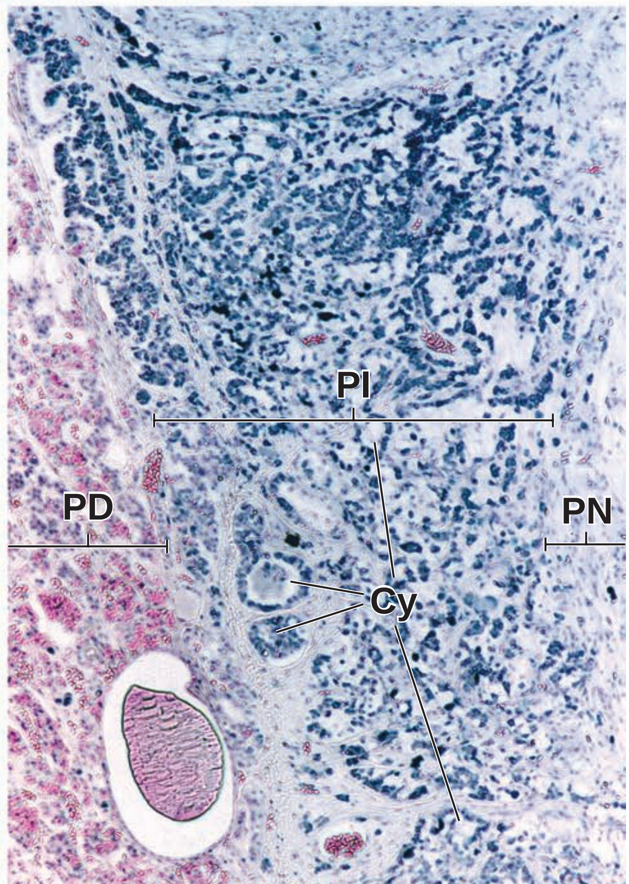

PI
PD
PN
Cy

LÁMINA 81 Hipófisis II

El parénquima de la **porción distal** está compuesto por dos tipos generales de células: las **cromófobas** y las **cromófilas**. Las cromófobas se tiñen poco; las células cromófilas se tiñen bien. Las células cromófilas a su vez se subdividen en **acidófilas** y **basófilas**. Las células basófilas se tiñen con colorantes básicos o hematoxilina, mientras que el citoplasma de las células acidófilas se tiñe con colorantes ácidos, como la eosina. El citoplasma de las células basófilas también se tiñe con la reacción de PAS (ácido peryódico-reactivo de Schiff) debido a las glucoproteínas en sus gránulos de secreción.

Las células acidófilas pueden subdividirse en dos grupos según sus características especiales citoquímicas y ultraestructurales. Un grupo, denominado **somatotrofas,** produce la hormona de crecimiento o *somatotrofina* (STH); el otro grupo de células acidófilas, denominadas **lactotrofas,** produce la *prolactina* (PRL). Los grupos de células basófilas también pueden distinguirse con el microscopio electrónico y con técnicas citoquímicas especiales. Un grupo de **tirotrofas** produce tirotrofina (TSH); otro grupo de **gonadotrofas** produce la *hormona gonadotrófica*, la *hormona foliculoestimulante* (FSH) y la *hormona luteinizante* (LH) y un tercer grupo de **corticotrofas** produce la *hormona adrenocorticotrófica* (ACTH) y la *hormona lipotrófica* (LPH).

Las células cromófobas también son un grupo heterogéneo de células. Se considera que muchas son acidófilas o basófilas que han agotado sus reservas de producto de secreción.



Porción distal, hipófisis, ser humano, Mallory, 360 X; detalle 1 200 X.

Esta fotomicrografía muestra una porción distal de una región que presenta una distribución casi igual de células **acidófilas** *(A)* y **basófilas** *(B)*. Los cúmulos y cordones de células están delineados por las hebras de tejido conjuntivo *(teñidas de azul)* que los rodea. También son visibles varios capilares dilatados *(Cap)* que contienen muchos eritrocitos *(teñidos de amarillo*). En este preparado, el citoplasma acidófilo se tiñe de un *color rojo ladrillo* o *rojo óxido.* Las células basófilas se tiñen en una gama entre *azul rojizo* y *azul profundo* y las células **cromófobas** *(C)* exhiben un color *celeste*. El *detalle* muestra los tres tipos generales de células con un mayor aumento. Los gránulos secretores de las células acidófilas *(A)* y basófilas *(B)* son apenas discernibles. Los gránulos son los que se tiñen y proporcionan la coloración general a los dos tipos de células. En cambio, las células cromófobas *(C)* carecen de gránulos y simplemente revelan un fondo de color *celeste.*



Porción nerviosa, hipófisis, ser humano, H&E, 325 X.

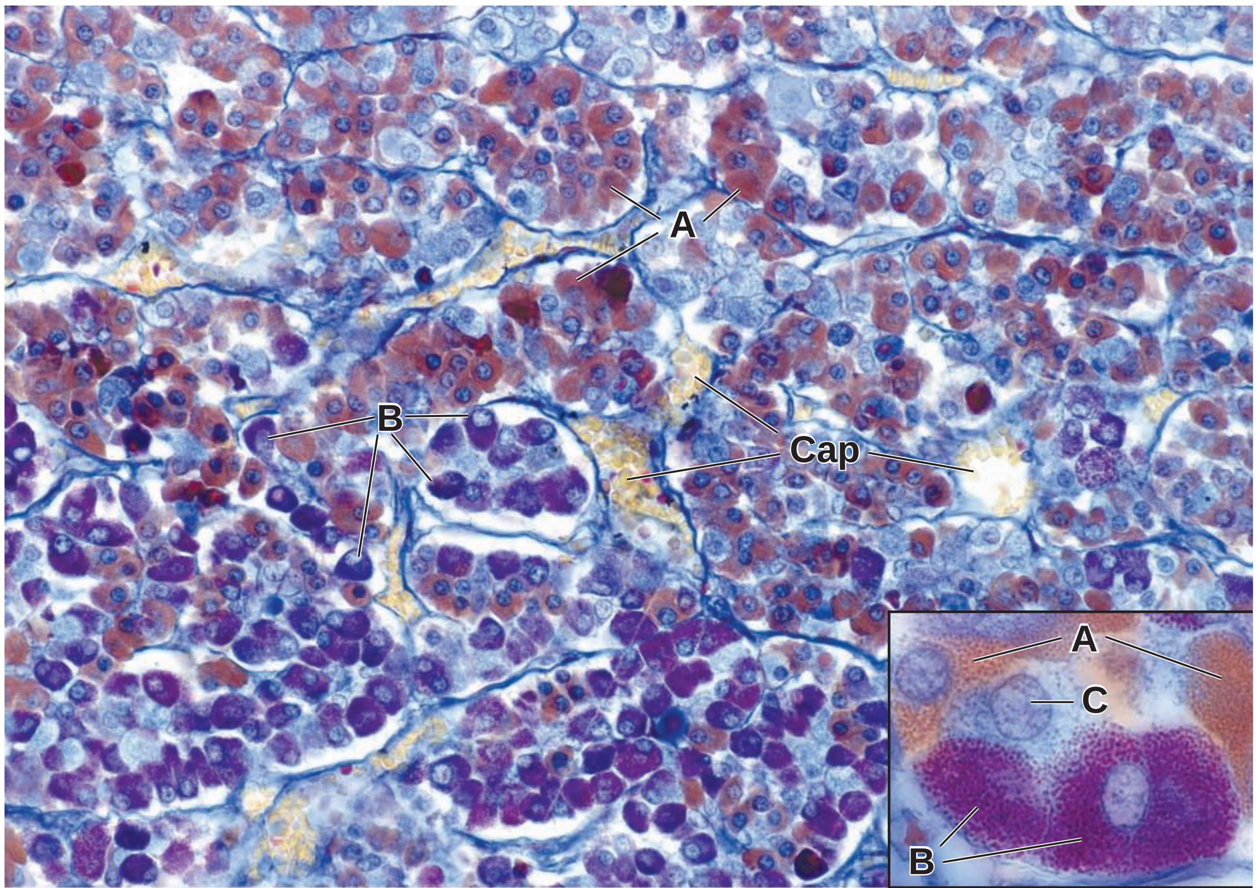
La **porción nerviosa** de la neurohipófisis que se ve aquí, contiene células denominadas pituicitos y fibras nerviosas amielínicas que forman los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo. Los **pituicitos** *(P)* son comparables a las células de la glía del sistema nervioso central. Su núcleo es redondo u oval; el citoplasma se extiende desde la región nuclear de la célula en la forma de evaginaciones largas. En los preparados teñidos con H&E como éste, el citoplasma del pituicito no puede distinguirse de las fibras nerviosas amielínicas. Las hormonas de la neurohipófisis, la oxitocina y la hormona antidiurética *(ADH, también llamada vasopresina)*, se sintetizan en los núcleos hipotalámicos y a través de las fibras del tracto hipotálamohipofisario llegan a la neurohipófisis, donde se almacenan en las porciones terminales expandidas de las fibras nerviosas. El producto de neurosecreción almacenado aparece como los **cuerpos de Herring** *(HB)*. En los preparados teñidos con H&E, los cuerpos de Herring se ven simplemente como islotes pequeños de material eosinófilo. Los capilares se encuentran entremezclados entre las fibras nerviosas *(Cap)*.

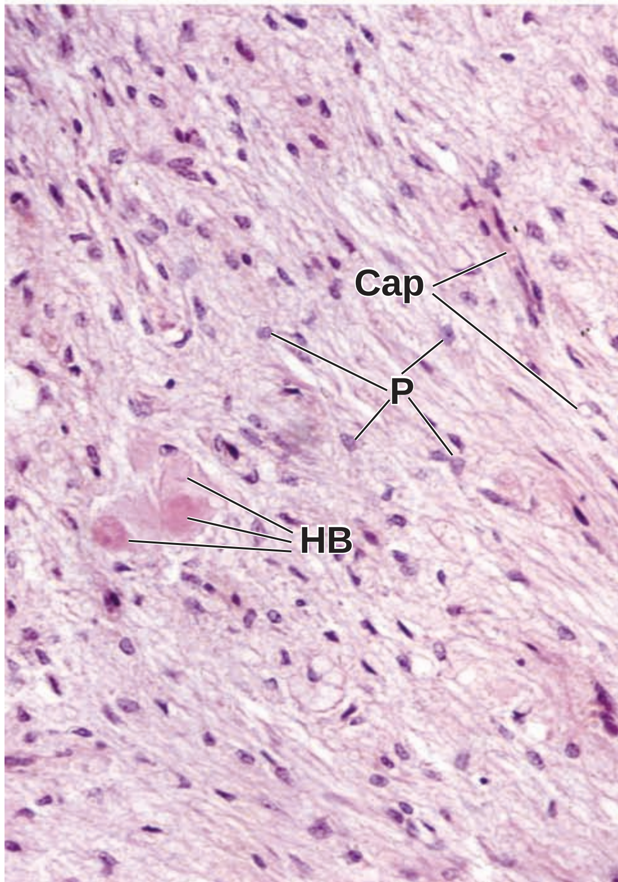


Porción nerviosa, hipófisis, ser humano, PAS/azul-negro de anilina, 250 X; detalle 700 X.

En esta muestra de la porción nerviosa, el azul de anilina ha teñido los núcleos de los **pituicitos** *(P);* las fibras nerviosas han captado un poco del colorante para dar un *fondo celeste*. Con esta técnica de tinción, los **cuerpos de Herring** *(HB)* aparecen como *islotes negros oscuros*. En el detalle se ve con más aumento el cuerpo de Herring cercano al borde *inferior* de la fotomicrografía. La textura granular del cuerpo de Herring, como se observa aquí, es el reflejo de los gránulos secretores acumulados en las terminales nerviosas. También destacan en esta muestra los capilares *(Cap)* que son prominentes como resultado de la tinción roja contrastante de los eritrocitos que hay en su interior.

A, células acidófilas
B, células basófilas
C, células cromófobas
Cap, capilares
HB, cuerpos de Herring
P, pituicitos


A
B
Cap
A
C
B


Cap
P
HB

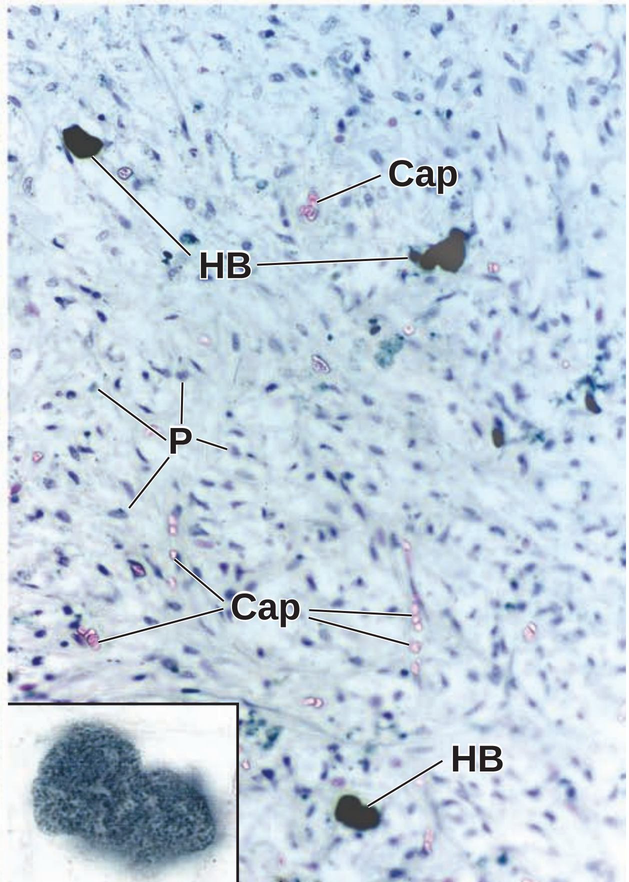
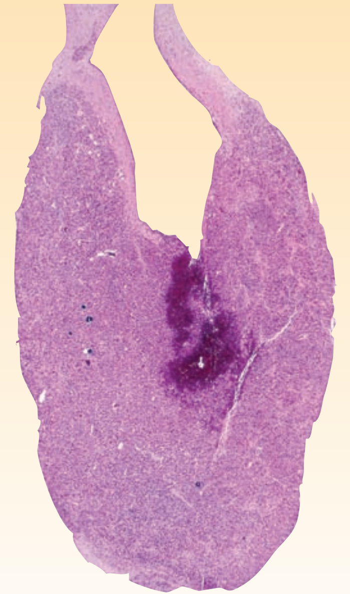
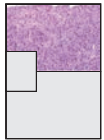

Cap
HB
P
Cap
HB

LÁMINA 82 Glándula pineal

La **glándula pineal** *(cuerpo pineal, epífisis cerebral)* está situada en el encéfalo por arriba de los colículos superiores. Ésta se desarrolla a partir del neuroectodermo pero, en el adulto, se parece muy poco al tejido nervioso. Dentro de la glándula pineal se han descrito dos tipos de células: los **pinealocitos (células parenquimatosas)** y las **células gliales.** La extensión completa de estas células no puede ser apreciada sin la aplicación de técnicas de tinción especiales, que demuestran que las células gliales y los pinealocitos poseen evaginaciones que se expanden hacia su periferia. Los pinealocitos son más abundantes y en un preparado teñido con H&E sus núcleos se ven pálidos. En cambio, los núcleos de las células gliales son más pequeños y se tiñen con más intensidad.

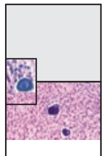


La secreción de la glándula pineal posee un efecto antigonadal: reduce la producción de esteroides gonadales. Por ejemplo, se ha informado la presencia hipogenitalismo en los tumores pineales que están compuestos sobre todo por pinealocitos, mientras que la precocidad sexual (pubertad que se produce a una edad temprana inusual) está asociada con tumores de las células gliales (es probable que los pinealocitos se hayan destruido). Además, los experimentos con animales indican que la glándula pineal posee una función neuroendocrina, lo cual sirve como un intermediario que relaciona a la función endocrina (en particular, la función gonadal) con los ciclos de luz y oscuridad. Los estímulos luminosos externos alcanzan la glándula pineal a través de las vías ópticas que la conectan con el ganglio cervical superior. A su vez, el ganglio cervical superior envía fibras nerviosas posganglionares hacia la glándula pineal. La glándula pineal desempeña un papel en la adaptación a cambios bruscos en la duración diurna, como los que experimentan quienes viajan en avión y atraviesan varios usos horarios y en la regulación de las respuestas emocionales a la reducción de la duración del día durante el invierno en zonas climáticas templadas y subárticas (trastorno afectivo estacional [SAD]).



Glándula pineal, ser humano, H&E, 180 X.

La glándula pineal está rodeada por una **cápsula** *(Cap)* muy delgada que está formada por la piamadre. Desde la cápsula se extienden tabiques de tejido conjuntivo *(CT)* que se introducen en el parénquima glandular y lo dividen en lobulillos. Los **lobulillos** *(L)* con frecuencia aparecen como grupos poco definidos de células de tamaño variable rodeadas por tejido conjuntivo. Los vasos sanguíneos, en general arterias *(A)* y venas *(V)* pequeñas, transcurren a través del tejido conjuntivo. Las arterias dan origen a los capilares que rodean y penetran los lobulillos que irrigan el parénquima de la glándula. En esta muestra y aún con este bajo aumento, los capilares *(C)* son prominentes como consecuencia de los eritrocitos presentes en su luz.



Glándula pineal, ser humano, H&E, 360 X; detalle 700 X.

En esta fotomicrografía se ve con más aumento el parénquima de la glándula pineal así como un componente denominado **arenilla cerebral** *(BS)* o **acérvulos cerebrales.** Cuando se observa con un aumento aún mayor, se puede ver que la arenilla cerebral presenta una estructura laminar poco definida. Normalmente, se tiñen intensamente con la hematoxilina. La presencia de estas estructuras es una característica distintiva de la glándula pineal. Un examen cuidadoso de las células dentro de la glándula con el microscopio óptico permite detectar dos tipos específicos de células. Un tipo celular son los pinealocitos (o las células principales de la glándula pineal), que son las más abundantes. Los pinealocitos son neuronas modificadas. Sus núcleos son esferoidales y se tiñen poco debido a la cantidad de eucromatina que contienen. El segundo tipo celular es la célula intersticial o célula neuróglica que constituye un porcentaje bastante pequeño de las células en la glándula. Sus núcleos son más pequeños y más alargados que los de los pinealocitos. El *detalle* permite observar varias **células gliales** *(G)* que pueden identificarse por sus núcleos hipercromáticos. El resto de los núcleos que se observan aquí pertenecen en su mayor parte a los pinealocitos. En el **detalle** también se observan varios fibroblastos *(F)* que están presentes dentro del tabique.

A, arteria
BS, arenilla cerebral
C, capilar
Cap, cápsula
CT, tejido conjuntivo
F, fibroblasto
G, célula neuróglica
L, lobulillo
V, vena

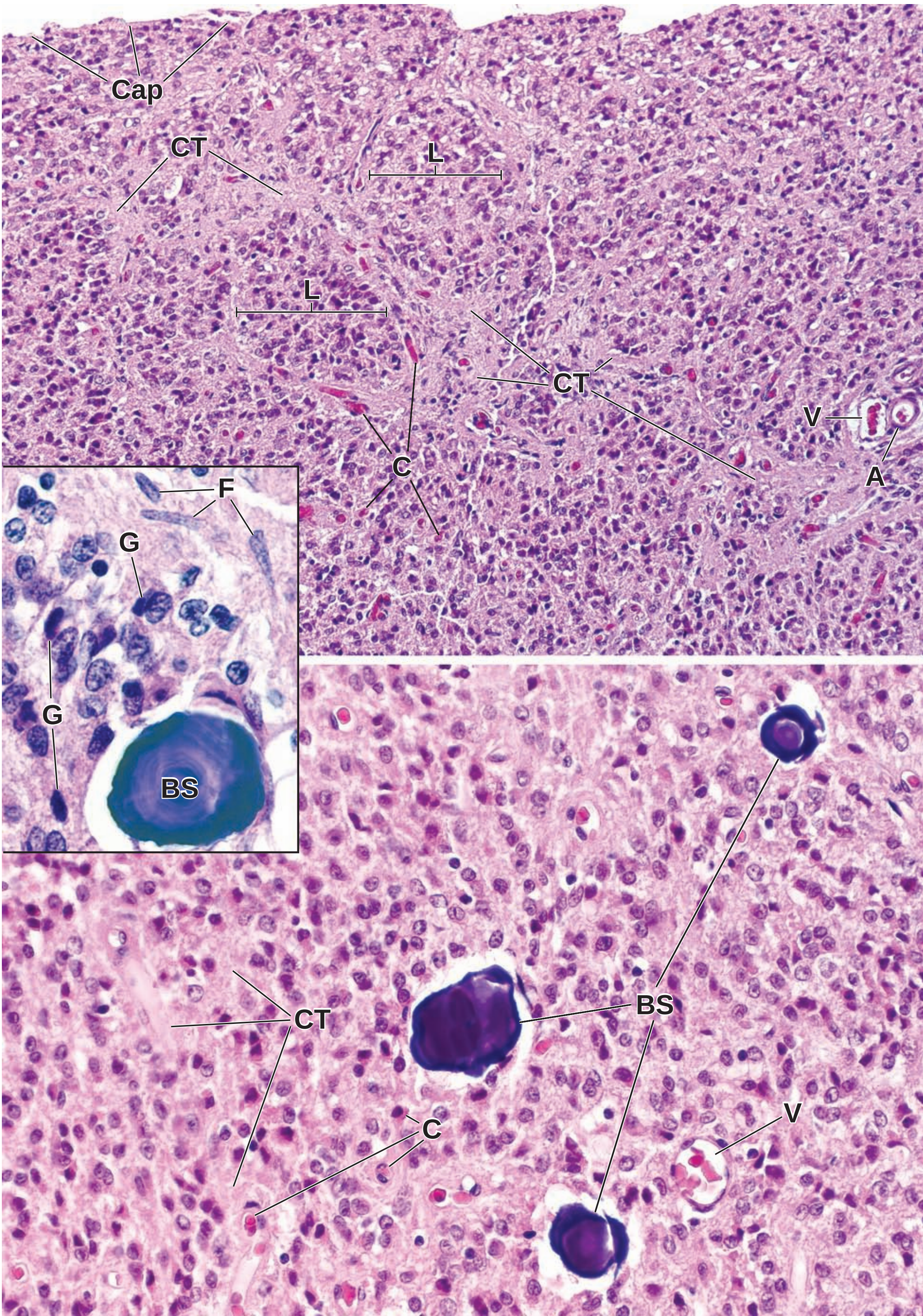
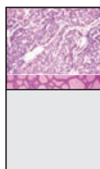

Cap
CT
L
L
CT
C
V
A
F
G
G
BS
CT
BS
C
V

LÁMINA 83 Glándulas paratiroides y tiroides

Las **glándulas paratiroides** suelen ser cuatro. Cada una está rodeada por una cápsula y se ubica sobre la glándula tiroides o está parcialmente incluida en ella. Los tabiques de tejido conjuntivo se extienden desde la cápsula hasta el parénquima glandular.

Las **glándulas paratiroides** producen una hormona que influye sobre el metabolismo del calcio y de los huesos. La inyección de hormona paratiroidea en animales de laboratorio da como resultado la liberación de calcio desde el hueso por la acción de los osteocitos (osteólisis osteocítica) y de los osteoclastos. La extirpación de las glándulas paratiroides causa una rápida disminución de la concentración de calcio en la sangre.

La **glándula tiroides** está ubicada en el cuello en relación estrecha con la porción superior de la tráquea y la parte inferior de la laringe. Está compuesta por dos lóbulos laterales que están unidos por un istmo estrecho. El folículo, que consiste en una capa individual de epitelio cúbico o cilíndrico bajo que rodea un espacio lleno de coloides, es la unidad funcional de la glándula tiroides. En el tejido conjuntivo que separa los folículos se encuentra una red capilar sanguínea extensa. El tejido conjuntivo también contiene capilares linfáticos.



Glándula paratiroides, ser humano, H&E, 320 X.

Como se observa aquí, los vasos sanguíneos *(BV)* más grandes están asociados con el tabique y, ocasionalmente, con los adipocitos *(A)*. El parénquima de las glándulas paratiroides aparece como cordones o láminas de células separados por capilares y delicados tabiques de tejido conjuntivo.

En los cortes de rutina teñidos con H&E, pueden distinguirse dos tipos de células parenquimatosas: las células principales y las células oxífilas. Las **células principales** *(CC)* son más abundantes. Contienen un núcleo esferoidal rodeado por una pequeña cantidad de citoplasma. Las **células oxífilas** *(OC)* son menos numerosas. Son bastante más grandes que las células principales pero presentan un núcleo levemente más pequeño y teñido con más intensidad. Su citoplasma se tiñe con eosina y los límites entre las células suelen estar bien definidos. Además, las células oxífilas están dispuestas en grupos de tamaño variable que aparecen dispersos en un campo más amplio de células principales. Aún con un bajo aumento, con frecuencia es posible identificar cúmulos de células oxífilas debido a que una unidad de superficie contiene menos núcleos que una unidad de superficie comparable de células principales, como es muy obvio en esta fotomicrografía. Las células oxífilas aparecen hacia la finalización de la primera década de vida y se tornan más abundantes alrededor de la pubertad. En personas de más edad, la cantidad de estas células puede sufrir un aumento adicional.

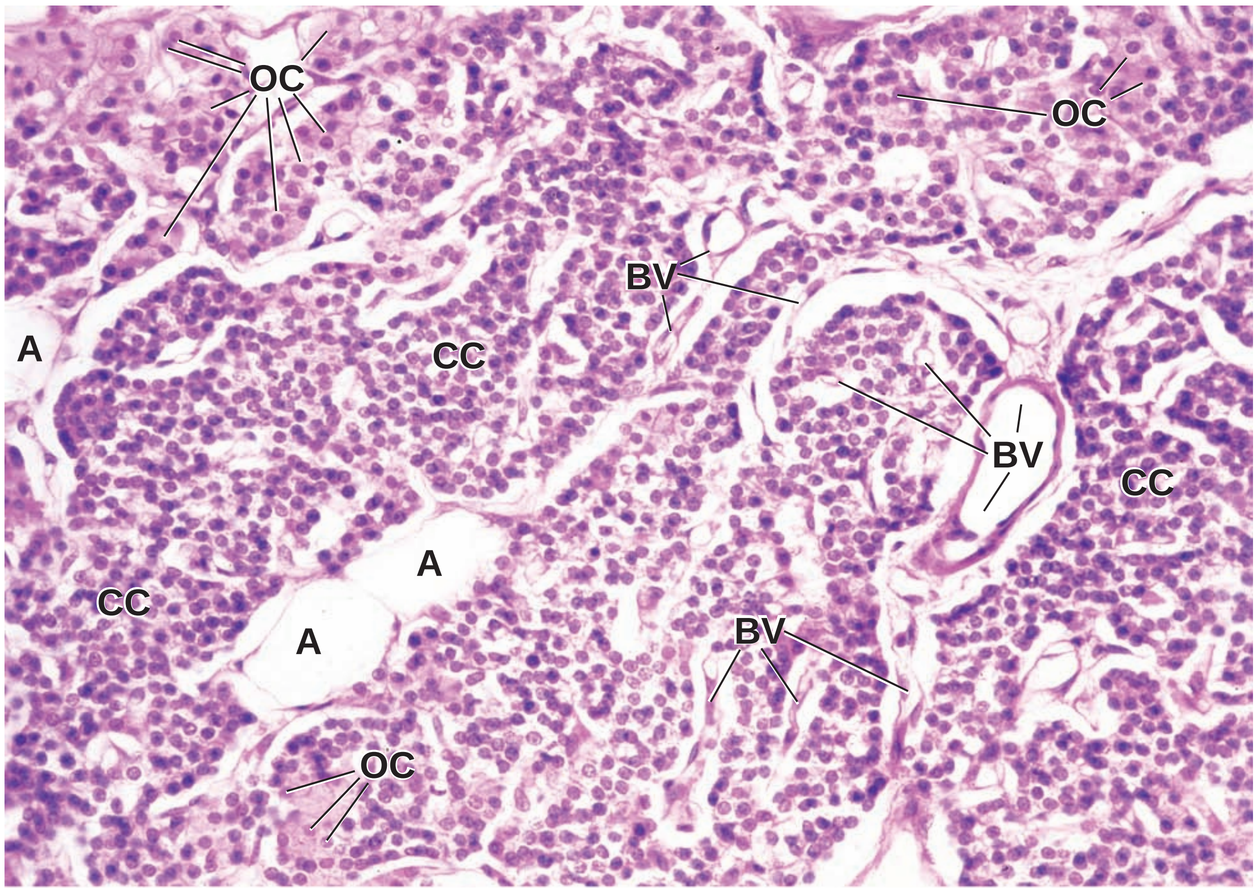


Glándula tiroides, ser humano, H&E, 240 X.

Aquí se muestra un corte histológico de una glándula tiroides. Los **folículos tiroideos** *(F)* varían un poco en cuanto a tamaño y forma y aparecen muy juntos. La masa homogénea en el centro de cada folículo es el coloide. Las células foliculares de la glándula parece que formaran un epitelio simple cúbico que encierra el coloide. El examen cuidadoso de la superficie apical de las células foliculares permite observar pequeñas vacuolas, un indicador de resorción coloidal. Si bien las células individuales son difíciles de distinguir con este aumento, los núcleos celulares sirven como un indicador de su ubicación y distribución. La glándula tiroides está bien vascularizada: los grandes **vasos sanguíneos** *(BV)* se encuentran en el tejido conjuntivo *(CT)* y en la red capilar que rodea los folículos.

Esta muestra presenta pocas regiones de grandes grupos de células con núcleos que son del mismo tamaño, forma y características tintoriales que las células foliculares. Estas regiones corresponden a **folículos seccionados en forma tangencial** *(tsF)*.

A, adipocitos
BV, vasos sanguíneos
CC, células principales
CT, tejido conjuntivo
F, folículos
OC, células oxífilas
tsF, folículo seccionado en forma tangencial


OC
OC
BV
A
CC
BV
CC
A
A
CC
BV
OC
CC

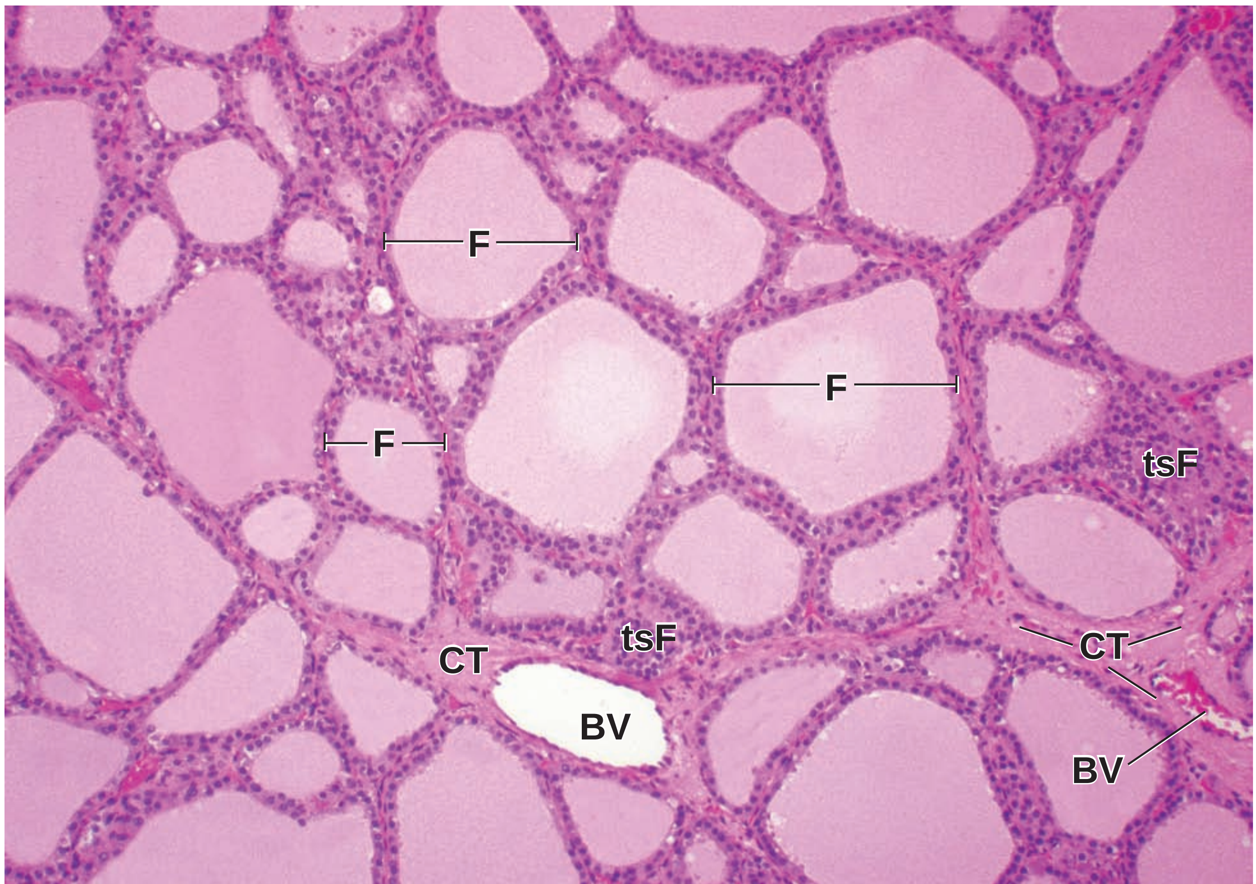
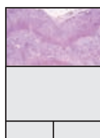

F
F
F
tsF
tsF
CT
CT
BV
BV

LÁMINA 84 Glándula suprarrenal I

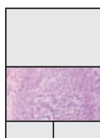
Hay dos **glándulas suprarrenales**, una ubicada sobre el polo superior de cada riñón. La glándula posee dos componentes estructurales y funcionales bien definidos: una **corteza** y una **médula**. La corteza se desarrolla a partir del mesodermo y secreta *hormonas esteroides*; la médula se desarrolla a partir del neuroectodermo de la cresta neural y secreta *catecolaminas*.

La corteza suprarrenal está dividida en tres zonas de acuerdo con el tipo y la distribución de sus células parenquimatosas. Éstas son designadas como **zona glomerular, zona fasciculada y zona reticular**. La zona glomerular constituye el 15 % del volumen cortical y secreta *mineralocorticoides (aldosterona)*. La zona fasciculada constituye alrededor del 80 % del volumen cortical y secreta los *glucocorticoides (cortisol y corticosterona)* y una pequeña cantidad de andrógenos suprarrenales. La zona reticular (del 5 % al 7 % del volumen cortical) produce la mayoría de los andrógenos suprarrenales. La zona fasciculada y la zona reticular son reguladas por la *adrenocorticotrofina* (ACTH) secretada por la adenohipófisis en respuesta al *factor liberador de corticotrofina* (CRF) producido por el hipotálamo. La zona glomerular no es regulada por la ACTH sino por la angiotensina II, la que es parte del retrocontrol del *sistema renina–angiotensina–aldosterona* que también regula la tensión arterial.



Glándula suprarrenal, ser humano, H&E, 45 X.

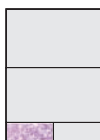
Esta fotomicrografía de un corte a través del espesor parcial de una glándula suprarrenal muestra con poco aumento la cápsula externa *(Cap)*, la **corteza** *(Cort)* de una superficie de la glándula, la **médula** *(Med)* subyacente y una porción muy pequeña de la corteza de la otra superficie de la glándula *(Cort, parte inferior central de la imagen)*. La corteza tiene una apariencia diferente tanto en la organización estructural como en las características tintoriales. Obsérvese el aspecto más claro de la porción interna del parénquima que corresponde al tejido medular. Una pequeña cantidad de tejido adiposo *(AT)* en el cual está parcialmente incluida la glándula se observa en la parte *superior central* de la fotomicrografía. El límite corticomedular *(líneas de puntos)* posee un contorno ondulado, que es un reflejo de la forma irregular de la glándula. Dentro de la médula hay cierta cantidad de vasos sanguíneos *(BV)* relativamente grandes. Son las venas colectoras medulosuprarrenales que drenan tanto la corteza como la médula.



Corteza, glándula suprarrenal, ser humano, H&E, 180 X.

Esta imagen corresponde a un aumento mayor de una porción de la cápsula y del espesor total de la **corteza** de una región en la fotomicrografía de arriba. La cápsula está compuesta por tejido conjuntivo denso en el que transcurren las arterias *(A)* mayores que dan origen a vasos más pequeños que irrigarán la corteza y la médula. La **zona glomerular** (*ZG)* está ubicada en la parte externa de la corteza, justo por debajo de la cápsula. El parénquima de esta zona está compuesto por pequeñas células que aparecen como cordones arqueados o como cúmulos ovoides de células.

La **zona fasciculada** *(ZF)* está compuesta por cordones y láminas de células orientados en forma radial, a menudo de dos células de espesor, que se extienden hacia la médula. Las células de la parte externa de la zona fasciculada son, en general, más grandes que las de la porción interna de esta zona y típicamente se tiñen poco debido al gran número de inclusiones lipídicas que contienen. Las células de la **zona reticular** *(ZR)* son relativamente pequeñas y contienen pocas inclusiones lipídicas o carecen de ellas y, en consecuencia, se tiñen muy bien con la eosina. Debido a su pequeño tamaño, los núcleos están en estrecha proximidad, como ocurre con las células de la zona glomerular.



Corteza, glándula suprarrenal, ser humano, H&E, 245 X.

Esta es una imagen con más aumento de la región incluida en el *rectángulo izquierdo* en la fotomicrografía de arriba. Muestra la zona **glomerular** *(ZG)* y la porción externa de **zona fasciculada** *(ZF)*.
Obsérvese el menor tamaño de las células de la zona glomerular con respecto a las de la zona fasciculada. Además, las células de la zona glomerular contienen menor cantidad de inclusiones lipídicas que las de la zona fasciculada. Normalmente, las células de esta parte de la zona fasciculada están llenas de inclusiones lipídicas, lo que causa una muy débil tinción característica de su citoplasma. Desde la cápsula parten delicados tabiques de tejido conjuntivo *(flechas)* que rodean los grupos glomerulares de células y se extienden entre los cordones de las células de la zona fasciculada. Los capilares y las arteriolas están ubicados dentro de los tabiques de tejido conjuntivo. A menudo, los capilares están colapsados y si carecen de eritrocitos en su luz resultan difíciles de identificar.



Corteza, glándula suprarrenal, ser humano, H&E, 245 X.

Esta es una imagen con más aumento de la región incluida en el *rectángulo derecho* de la fotomicrografía de arriba. En esta porción profunda de la **zona fasciculada** *(ZF)* se ven células más pequeñas, pero todavía están dispuestas en cordones y contienen inclusiones lipídicas, aunque en cantidades menores. Las células de la **zona reticular** *(ZR)* se distribuyen en cordones anastomosados irregulares y contienen como mucho solo una pequeña cantidad de lípidos, por lo que su citoplasma se tiñe bien con la eosina.

A, arterias
AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
Cap, cápsula
Cort, corteza
Med, médula
ZF, zona fasciculada
ZG, zona glomerular
ZR, zona reticular
flechas, tabique de tejido conjuntivo
línea de puntos, límite corticomedular

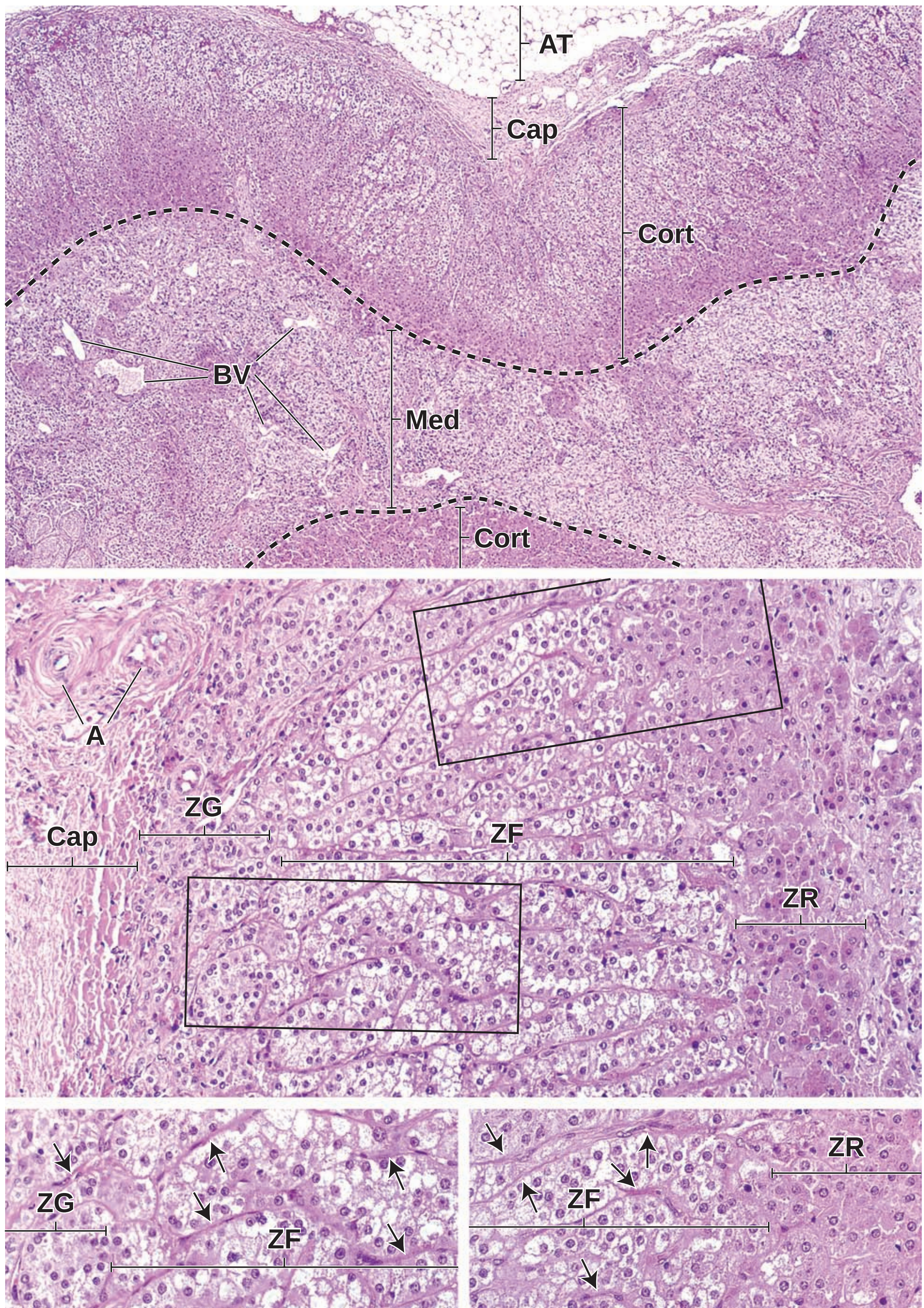

AT
Cap
Cort
BV
Med
Cort
A
ZG
Cap
ZF
ZR
ZG
ZF
ZF
ZR

LÁMINA 85 Glándula suprarrenal II

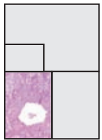
Las células de la **médula suprarrenal** tienen el mismo origen que las células posganglionares del sistema nervioso simpático. Están inervadas en forma directa por las células preganglionares del sistema simpático y pueden considerarse células postganglionares modificadas especializadas en secreción. Estas células producen las catecolaminas *adrenalina* y *noradrenalina*.

La médula suprarrenal recibe su irrigación sanguínea a través de dos vías: mediante las arteriolas que atraviesan la corteza y mediante los capilares que se continúan desde la corteza, un tipo de circulación portal. Por lo tanto, una parte de la sangre que irriga la médula contiene secreciones corticales que regulan la función medular. La sangre abandona la médula a través de la vena medulosuprarrenal central. Su estructura es inusual dado que la túnica media de los vasos contiene haces prominentes de músculo liso orientado en forma longitudinal, cuya contracción facilita la salida rápida de la sangre cuando se liberan las catecolaminas medulares.



Médula, glándula suprarrenal, ser humano, H&E, 175X; detalle 250X.

Esta fotomicrografía de mediano aumento muestra las células de la **médula suprarrenal**. Las células medulares están organizadas en grupos ovoides y cordones anastomosados cortos. El citoplasma de las células medulares se tiñe con diferente intensidad. El citoplasma de algunas células se tiñe muy poco, por lo que aparecen como células claras, mientras que el de otras capta bien la eosina. En esta fotomicrografía, puede observarse una porción de la pared, es decir la túnica media *(TM)*, de una vena medulosuprarrenal central. La índole de las venas medulosuprarrenales centrales se describe en el epígrafe de la fotomicrografía *inferior izquierda*. El *detalle* muestra los grupos ovoides de células medulares con un aumento mayor. Entre estos grupos de células se encuentran los capilares *(Cap)* que, al igual que en la corteza, pueden identificarse cuando contienen eritrocitos, como se muestra aquí.



Médula, glándula suprarrenal, ser humano, H&E, 125X.

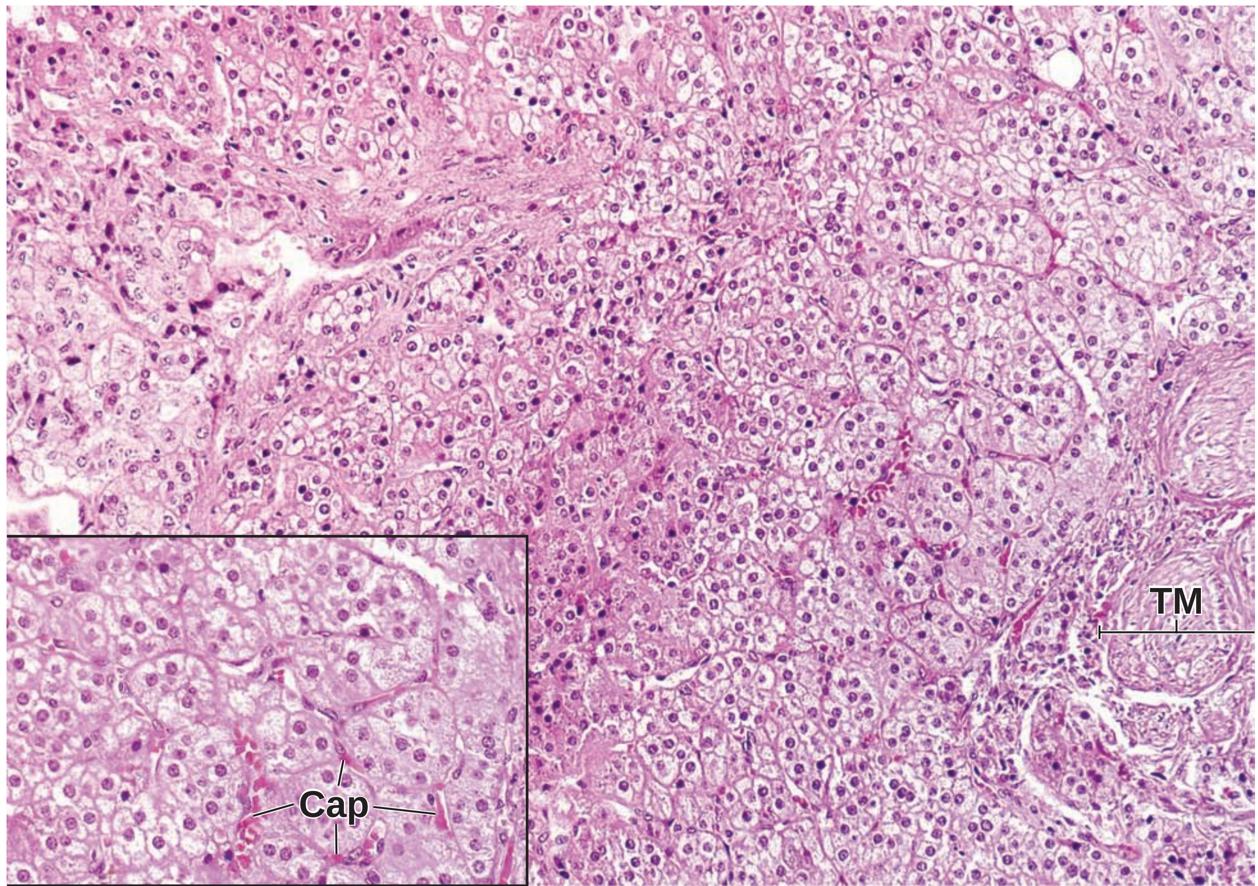
Esta fotomicrografía muestra una **vena medulosuprarrenal central** *(AMV)* que drena la médula suprarrenal. La túnica media *(TM)* es inusualmente gruesa. El músculo liso que constituye esta parte de la pared del vaso se encuentra en la forma de haces que se disponen en forma longitudinal, es decir, en la misma dirección que el vaso. Por lo tanto, el músculo que se observa aquí está cortado en forma transversal, como la vena. Si bien la vena medulosuprarrenal central ocupa la mayor parte de la fotomicrografía, las **células medulares** *(MC)* pueden observarse en varios sitios alrededor de la vena. La porción de la fotomicrografía incluida en el *rectángulo* se observa con mayor aumento en la fotomicrografía *inferior derecha*.

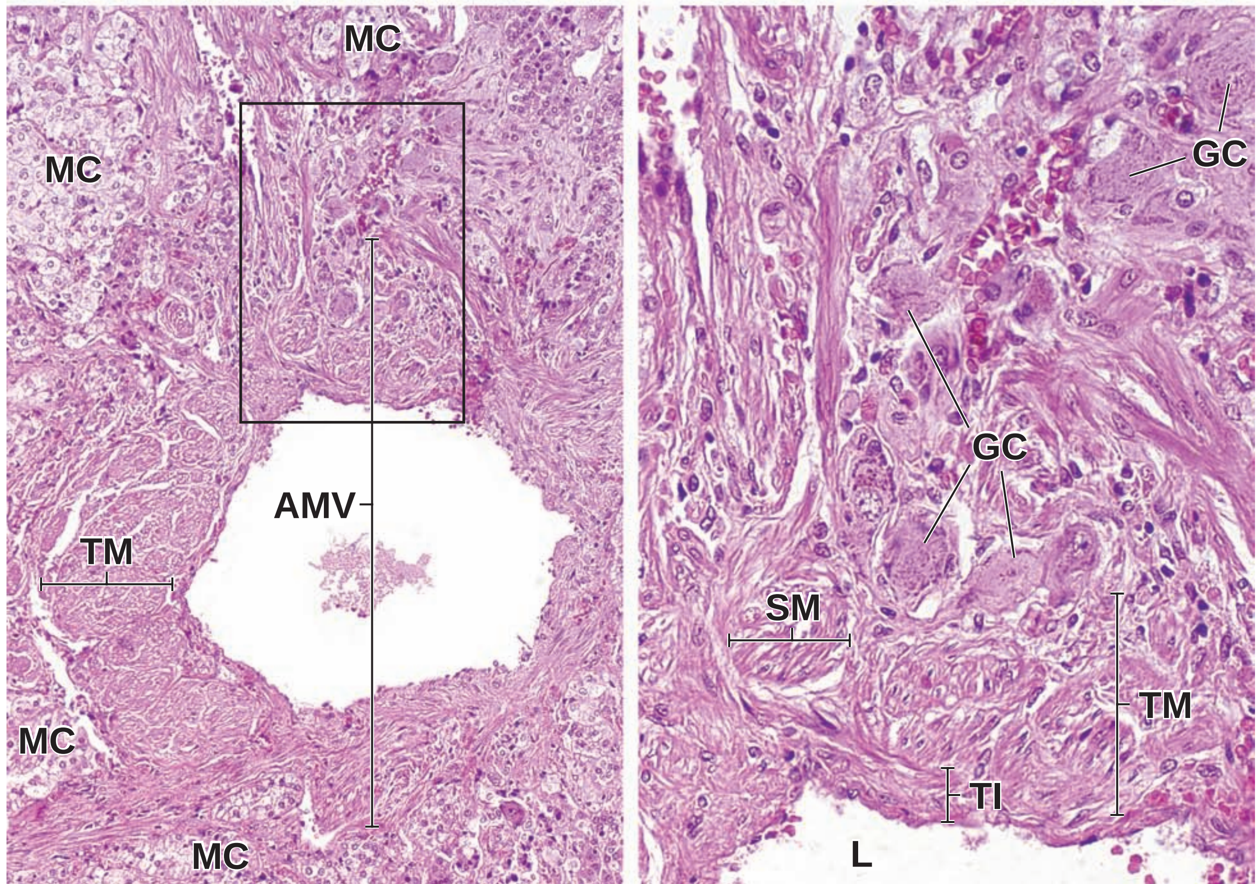


Vena medulosuprarrenal central, glándula suprarrenal, ser humano, H&E, 350X.

Esta vista con más aumento del *rectángulo* en la fotomicrografía *izquierda inferior* muestra parte de la luz *(L)* de la **vena medulosuprarrenal central** *(AMV)* en la parte inferior del campo. La túnica íntima *(TI)* del vaso es relativamente delgada pero puede contener una cantidad variable de tejido conjuntivo. Aquí se ve bien que el músculo liso *(SM)* de la túnica media *(TM)* está organizado en haces y en un corte transversal. En esta vena no se encuentra una túnica adventicia discreta. En cambio, su tejido conjuntivo se fusiona con las estructuras circundantes. Las **células ganglionares** *(GC)* con frecuencia se encuentran en proximidad de la pared de la vena medulosuprarrenal central. Son células grandes con un citoplasma moderadamente basófilo. Dado el gran tamaño de la célula, el núcleo con frecuencia no aparece en el corte y sólo se observa el citoplasma celular.

AMV, vena medulosuprarrenal central
Cap, capilar
GC, células ganglionares
L, luz de una vena medulosuprarrenal central
MC, células medulares
SM, músculo liso
TI, túnica íntima
TM, túnica media


Cap
TM


MC
MC
AMV
TM
MC
MC
GC
GC
SM
TM
TI
L



22

Sistema genital masculino



GENERALIDADES DEL SISTEMA GENITAL MASCULINO

El **sistema genital masculino** está formado por los testículos, las vías espermáticas, las glándulas sexuales accesorias y los genitales externos que comprenden el pene y el escroto (fig. 22-1). Las glándulas sexuales accesorias comprenden las vesículas seminales, la próstata y las glándulas bulbouretrales. Las dos funciones primarias del testículo son la **espermatogénesis** (producción de espermatozoides, denominados *gametos masculinos*) y la **esteroidogénesis** (síntesis de andrógenos, también denominados *hormonas sexuales*). Los andrógenos, sobre todo la testosterona, son indispensables para la espermatogénesis, cumplen una función importante en el desarrollo del embrión XY para que el feto adquiera el fenotipo masculino y son la causa del dimorfismo sexual (características físicas y psicológicas masculinas). Los fenómenos de división celular durante la producción de los gametos masculinos al igual que de los femeninos (los óvulos), comprenden procesos tanto de división normal (mitosis) como de división reductora (meiosis).

En el capítulo 3 se ofrece una breve descripción de la mitosis y la meiosis. Para comprender la producción de los gametos en los sistemas genitales masculino y femenino es indispensable tener un conocimiento básico de estos procesos.



TESTÍCULO

Los **testículos** adultos son órganos ovoides pares que están dentro del **escroto** fuera de la cavidad abdominal. Cada testículo se encuentra suspendido en el extremo de un saco musculofascial alargado que está en continuidad con las capas de la pared anterior del abdomen y se proyecta dentro del escroto. Los testículos se hallan conectados mediante los cordones espermáticos a la pared abdominal y están adheridos al escroto por los ligamentos escrotales, que son restos del *gubernaculum testis* (v. más adelante en este capítulo).

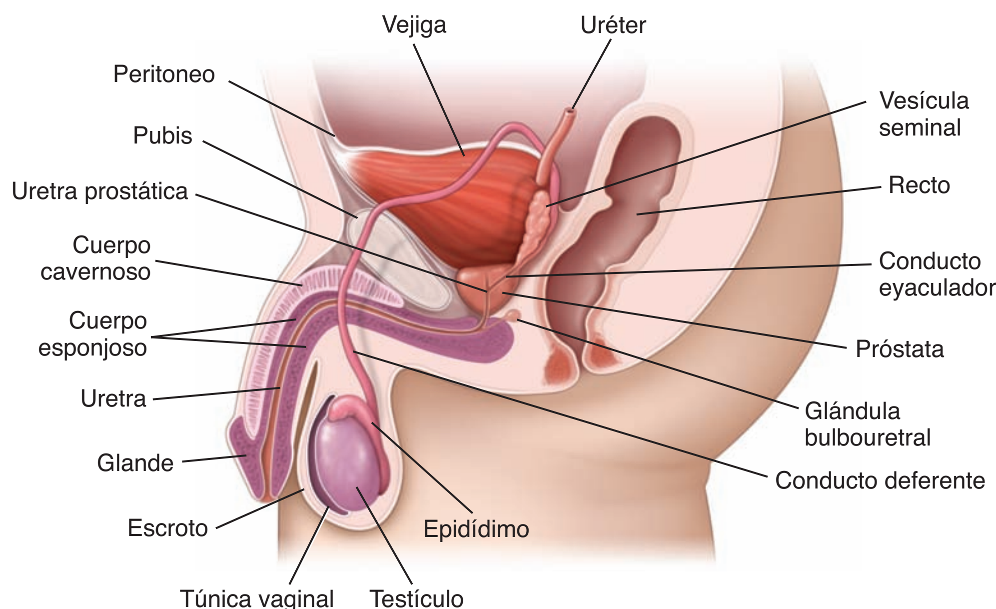


FIGURA 22-1 ▲ Diagrama esquemático de los componentes del sistema genital masculino. Las estructuras de la línea media se representan en corte sagital; las estructuras bilaterales, que incluyen el testículo, el epidídimo, el conducto deferente y la vesícula seminal, se muestran intactas.

Determinación del sexo y desarrollo del testículo

La diferenciación de género se logra a través de una cascada de activaciones génicas.

El **sexo genético** queda determinado en la fecundación por la presencia o la ausencia del cromosoma Y. Los testículos, sin embargo, no se forman hasta la séptima semana del desarrollo. El **sexo gonadal** es determinado por el **gen SRY** que se halla situado en la **región determinante sexual** del brazo corto del cromosoma Y. La expresión del gen SRY en el desarrollo embrionario inicial desencadena la determinación sexual de las gónadas en los testículos; por lo tanto, es responsable de la **determinación del sexo**.

La información genética codificada en el cromosoma Y por sí sola no es suficiente para guiar el desarrollo complejo de las gónadas masculinas. En cambio, el gen SRY opera como un *interruptor maestro* que controla una cascada de varias activaciones génicas en los autosomas 9, 11, 17 y 19 y en el cromosoma X. Un factor de transcripción denominado **factor determinante testicular (TDF)**, codificado por el gen SRY, posee un dominio molecular que se fija a una región específica del ADN y altera su estructura. El ADN afectado forma un asa que permite la unión de otros factores de transcripción. Éstos a su vez determinan la expresión de otros genes que inician la formación no sólo de los testículos sino también de otros órganos sexuales masculinos. Varios otros genes se expresan más o menos al mismo tiempo que el gen SRY, a saber:

- **Gen WT-1** (gen del tumor de Wilms 1), necesario para el desarrollo del sistema urogenital y para la regulación de la transcripción de SRY. En los niños con **tumor de Wilms familiar** y en los niños con **malformaciones genitourinarias** acompañantes se comprueban mutaciones del gen WT-1.
- **Gen SOX-9** (gen SRY-box 9 [región determinante sexual Y]) encontrado en las crestas genitales, activa al **gen AMH**, que es responsable de la síntesis del factor inhibidor mülleriano. La mutación de SOX-9 se vincula con la inversión del sexo de un varón (46, XY).
- **Gen SF-1** (gen del factor esteroidógeno 1), que regula la expresión de varios genes esteroidógenos.
- **Gen DAX-1** (inversión de sexo sensible al dosaje, región crítica de hipoplasia suprarrenal, en el cromosoma X, gen 1) que codifica el receptor nuclear DAX-1. La activación de este receptor suprime el gen SRY durante la diferenciación sexual gonadal y su mutación causa **hipoplasia suprarrenal congénita**.

Los testículos se desarrollan en la pared posterior del abdomen y luego descienden hasta el escroto.

Los **testículos** se desarrollan retroperitonealmente en asociación estrecha con el sistema urinario en la pared posterior de la cavidad abdominal. Los testículos, al igual que los ovarios, tienen tres orígenes:

- El **mesodermo intermedio** forma las crestas urogenitales en la pared abdominal posterior y da origen a las células de Leydig (células intersticiales) y a las células mioides (células contráctiles peritubulares).
- El **epitelio mesodérmico (mesotelio celómico)** cubre las crestas y da origen a los cordones epiteliales de forma similar a un dedo denominados cordones sexuales primarios. Estos cordones crecen hacia el mesodermo intermedio subyacente y son colonizados por células germinativas primordiales. Los cordones sexuales primarios también dan origen a las células de Sertoli.
- Las **células germinativas primordiales** migran desde el saco vitelino hacia las gónadas en desarrollo donde se incorporan a los cordones sexuales primarios. Allí se dividen y se diferencian en espermatogonios.

Como ya se observó, la migración de las células germinativas primordiales hasta las crestas genitales induce la proliferación de las células mesodérmicas de las crestas urogenitales y las células del mesotelio celómico para que se desarrollen los **cordones sexuales primitivos**. En esta etapa estos cordones consisten en células germinativas primordiales, células precursoras de las células de Sertoli y una capa circundante de células mioides. Más tarde, los cordones sexuales primitivos se diferencian en los **cordones seminíferos** que dan origen a los túbulos seminíferos, los túbulos rectos y la red testicular (fig. 22-2).

En la primera etapa del desarrollo los testículos aparecen en la pared abdominal posterior como primordios indiferenciados derivados de las **crestas urogenitales** que son idénticas en ambos sexos. Durante esta **etapa indiferente**, el embrión tiene la potencialidad de convertirse en un varón o una mujer. Sin embargo, la expresión del gen SRY, exclusivamente en las células precursoras de las células de Sertoli, orquesta el desarrollo masculino del embrión. Al principio de la embriogénesis masculina el mesénquima que separa los cordones seminíferos da origen a las **células (intersticiales) de Leydig** que producen **testosterona** para estimular el desarrollo del primordio indiferente en un testículo. Además, la testosterona causa la proliferación y la diferenciación de los conductos mesonéfricos (de Wolf) de los que derivan las vías espermáticas. También en esta etapa inicial las **células (sustentaculares) de Sertoli** que se desarrollan dentro de los cordones testiculares producen otra sustancia hormonal importante llamada **factor inhibidor mülleriano (MIF)**. La estructura molecular del MIF es similar a la del factor de crecimiento transformador β (TGF- β). Es una glucoproteína grande que inhibe la división celular de los conductos paramesonéfricos (de Müller), lo cual a su vez inhibe el desarrollo de los órganos genitales femeninos (fig. 22-3).

El desarrollo y la diferenciación de los genitales externos (también a partir de la etapa sexual indiferente) ocurren al mismo tiempo y se deben a la acción de la **dihidrotestosterona (DHT)**, un producto de la conversión de la testosterona mediante la 5α-reductasa. Si no hay DHT, sin importar el sexo genético o gonadal, los genitales externos seguirán el modelo femenino. La aparición de testosterona, MIF y DHT en el embrión masculino en desarrollo determina su **sexo hormonal** (cuadro 22-1).

Aproximadamente en la vigésimo sexta semana de la gestación, los testículos descienden desde el abdomen hacia el escroto. Esta migración testicular está dada por el crecimiento diferencial de la cavidad abdominal combinado con la acción de la testosterona que causa el acortamiento del **gubernaculum testis**, el cual es un ligamento sensible a la testosterona

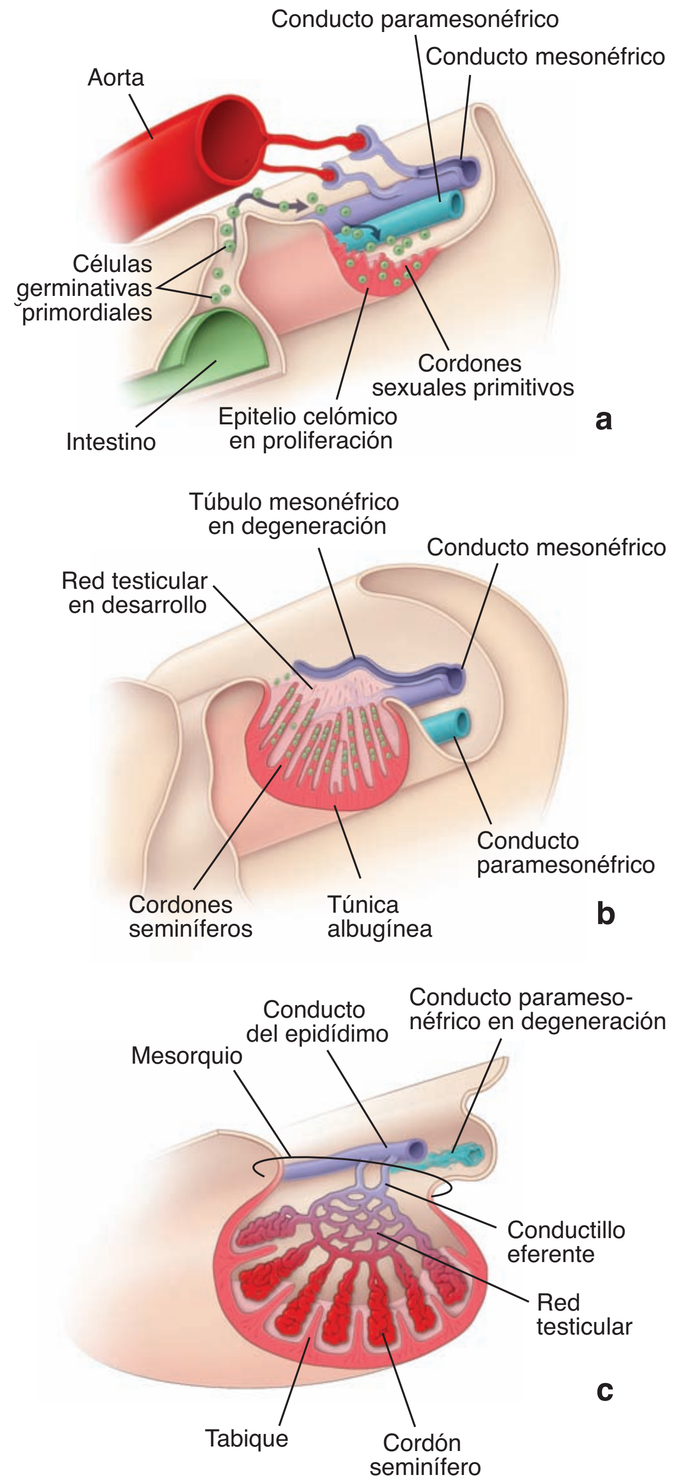


FIGURA 22-2 ▲ Diagrama esquemático de las etapas del desarrollo testicular. a. En este diagrama se muestra un embrión de 5 semanas en la etapa de gónadas indiferentes. Las crestas gonadales que son visibles en la pared abdominal posterior están siendo infiltradas por células germinativas primordiales (*verde*) que migran desde el saco vitelino. La mayor parte de la gónada en desarrollo está formada por mesénquima derivado del epitelio celómico. Las células germinativas primordiales se incorporan en los cordones sexuales primitivos. **b.** En una etapa ulterior, bajo la influencia hormonal del factor determinante testicular (TDF), la gónada embrionaria en desarrollo inicia la producción de testosterona. A esto le sigue la diferenciación de los cordones sexuales primitivos en cordones seminíferos. Al mismo tiempo, la gónada en desarrollo produce factor inhibidor mülleriano (MIF) que causa la involución del conducto paramesonéfrico y de las estructuras derivadas de él. Obsérvese que los túbulos excretores mesonéfricos entran en contacto estrecho con la red testicular en desarrollo. **c.** Etapas finales del desarrollo testicular. La túnica albugínea que rodea el testículo contribuye a la formación de los tabiques testiculares. La red testicular se comunica con los cordones seminíferos y con la vía espermática que se desarrolla a partir del conducto y los túbulos mesonéfricos.

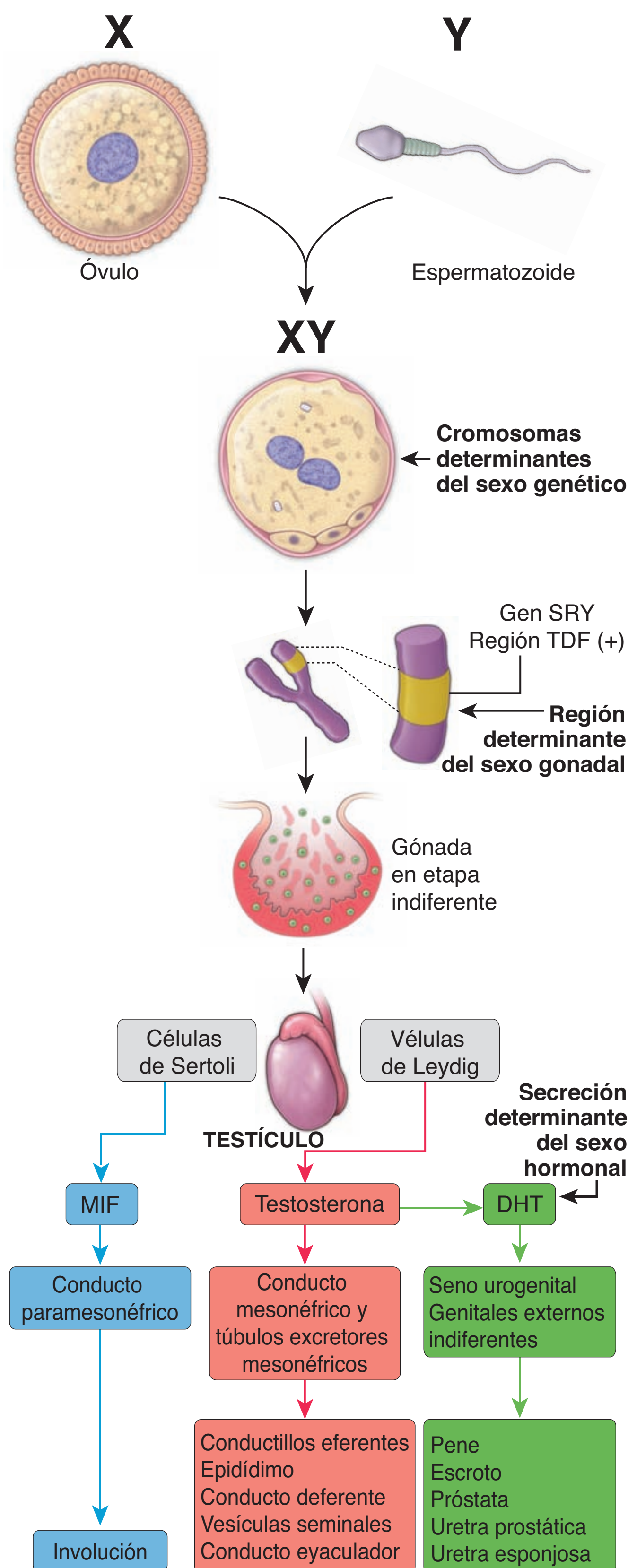


FIGURA 22-3 ▲ Diagrama esquemático del desarrollo del sexo masculino y de la influencia hormonal en el desarrollo de los órganos genitales. Este diagrama ilustra tres niveles en los cuales se determina el sexo del embrión en desarrollo. El sexo genético se determina en el momento de la fecundación; el sexo gonadal es determinado por la activación del gen *SRY* ubicado en el brazo corto del cromosoma Y; mientras que el sexo hormonal lo determina una hormona secretada por la gónada en desarrollo. En el diagrama se muestra la influencia del factor inhibidor mülleriano (*MIF*), la testosterona y la dihidrotestosterona (*DHT*) sobre las estructuras en desarrollo.

que conecta el polo inferior de cada testículo con el escroto en desarrollo. Los testículos descienden hacia el escroto a través del conducto inguinal, un canal angosto entre la cavidad abdominal y el escroto. Durante su descenso los testículos llevan consigo sus vasos sanguíneos y linfáticos, sus nervios y su vía espermática principal, el conducto deferente. El descenso testicular a veces está obstruido y esto conduce a la patología conocida como **criptorquidia** o **testículo no descendido**. Este trastorno es común (30 %) en los neonatos prematuros y en alrededor del 1 % de los neonatos de término. La criptorquidia puede inducir alteraciones histológicas irreversibles en el testículo y aumenta el riesgo de padecer cáncer testicular. En consecuencia, un testículo no descendido necesita corrección quirúrgica. La **orquiopexia** (fijación del testículo no descendido dentro del saco escrotal) debe realizarse preferentemente antes de que las alteraciones histológicas se tornen irreversibles alrededor de los 2 años de edad.

La espermatogénesis requiere que los testículos se mantengan por debajo de la temperatura corporal normal.

A medida que los **testículos descienden** de la cavidad abdominal hacia el escroto llevan consigo vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios autónomos y una extensión del peritoneo abdominal llamada **túnica vaginal**, que cubre su superficie anterolateral. Dentro del escroto la temperatura de los testículos es de 2 a 3 °C más baja que la temperatura corporal.

Esta temperatura más baja es indispensable para la espermatogénesis pero no es necesaria para la producción hormonal (esteroidogénesis), que puede ocurrir a la temperatura corporal normal. Si los testículos se mantienen a temperaturas más altas (p. ej., a causa de la fiebre) o si no descienden al escroto, entonces no se producen espermatozoides.

Cada testículo recibe sangre a través de la **arteria testicular**, una rama directa de la aorta abdominal. Esta arteria describe un trayecto muy tortuoso cerca del testículo, donde está rodeada por el **plexo venoso pampiniforme** que transporta la sangre desde los testículos hacia las venas abdominales. Esta distribución permite el intercambio de calor entre los vasos sanguíneos y contribuye a mantener los testículos a una temperatura más baja. La sangre venosa más fresca proveniente del testículo enfría un poco la sangre arterial antes de que entre en el órgano por un **mecanismo de contracorriente intercambiador de calor**. Además, el **músculo cremáster**, cuyas fibras derivan del músculo oblicuo interno del abdomen ubicado en la pared abdominal anterior, responde a los cambios de la temperatura ambiental. Su contracción acerca los testículos a la pared abdominal, mientras que su relajación los desciende dentro del escroto. Las temperaturas frías también causan la contracción de una lámina delgada de músculo liso (**músculo dartos**) en la fascia superficial de las bolsas. La contracción del músculo dartos arruga el escroto cuando hace frío para contribuir a regular la pérdida de calor (cuadro 22-2).

Estructura del testículo

Los testículos tienen una cápsula de tejido conjuntivo de gran espesor llamada túnica albugínea.

Una cápsula muy gruesa de tejido conjuntivo denso, llamada **túnica albugínea**, cubre cada testículo (fig. 22-4). La parte

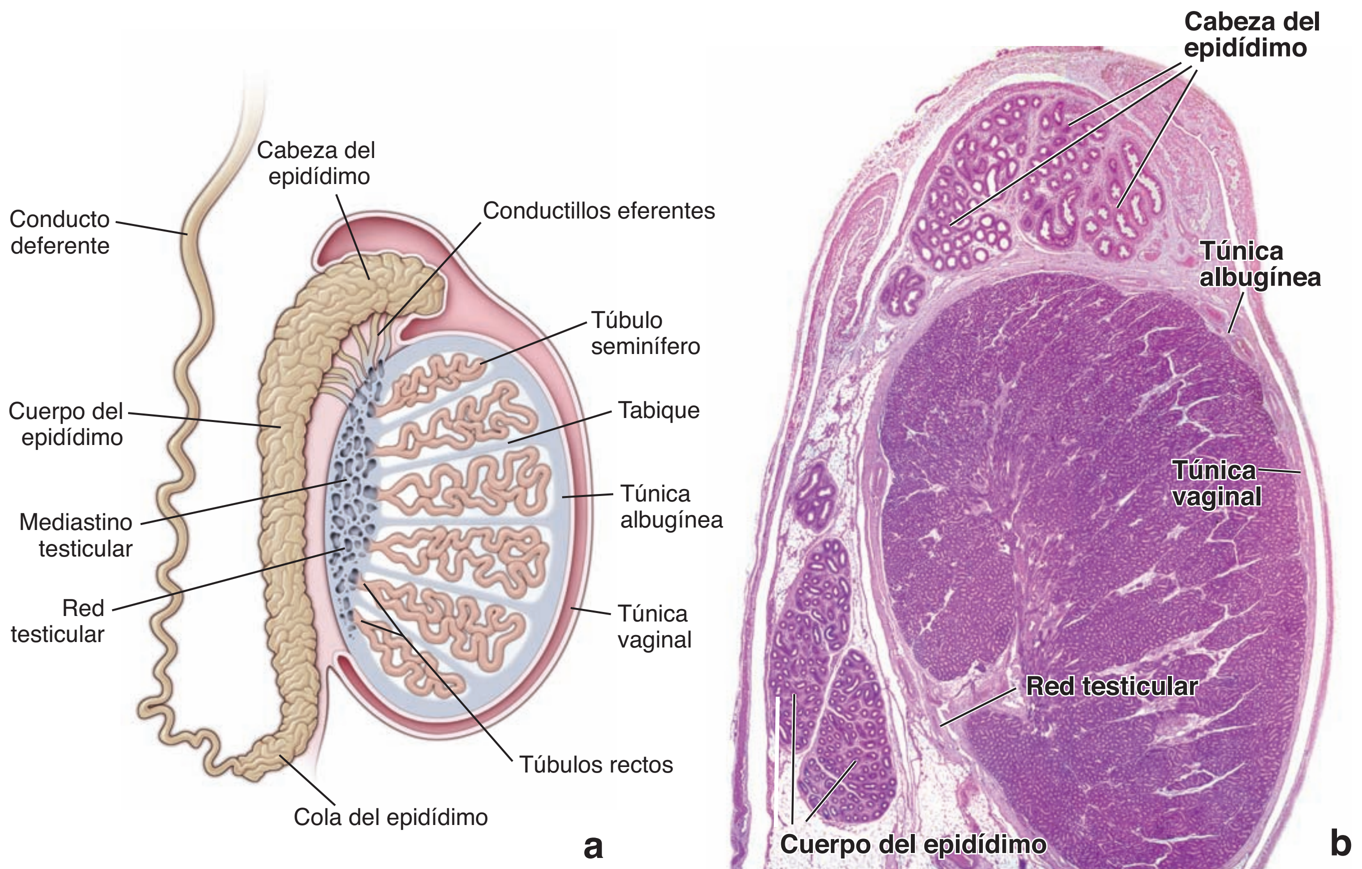


FIGURA 22-4 ▲ **Corte sagital del testículo humano. a.** Este diagrama esquemático muestra un corte sagital medio del testículo humano. También aparece el sistema canalicular genital formado por los túbulos rectos, la red testicular, los conductillos eferentes, el conducto del epidídimo y el conducto deferente. Obsérvese la cubierta conjuntiva gruesa (túnica albugínea) y la túnica vaginal que la rodea (Dym M. En: Weiss L. Cell and Tissue Biology: A textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988. Modificado). **b.** Corte sagital teñido con H&E del testículo y la cabeza y el cuerpo del epidídimo. De nuevo, obsérvense la túnica albugínea y la túnica vaginal a su alrededor. En este corte se ve sólo una pequeña porción de la red testicular. Su conexión con la vía espermática no es obvia en el plano de este corte. 3 ×.

interna de esta cápsula, la **túnica vasculosa**, es una lámina de tejido conjuntivo laxo que contiene vasos sanguíneos. Cada testículo está dividido en alrededor de 250 lobulillos mediante **tabiques** incompletos **de tejido conjuntivo** que se proyectan desde la cápsula. A lo largo de la superficie posterior del testículo, la túnica albugínea aumenta su espesor y se mete dentro del órgano para formar el mediastino testicular. Los vasos sanguíneos, los vasos linfáticos y la vía espermática atraviesan el mediastino testicular al entrar o al salir del testículo.

Cada lobulillo está compuesto por varios túbulos seminíferos muy contorneados.

Cada lobulillo testicular consiste en uno a cuatro **túbulos seminíferos** en los que se producen los espermatozoides y una estroma de tejido conjuntivo en la que hay células intersticiales de Leydig (fig. 22-5) que producen testosterona. Cada túbulo dentro del lobulillo describe un asa, está muy contorneado a causa de su longitud considerable y se pliega sobre sí mismo. Los extremos del asa están cerca del **mediastino** testicular, donde adoptan un curso recto y corto. Este segmento del túbulo seminífero recibe el nombre de **túbulo recto (*tubulus rectus*)**. Se continúa con la **red testicular** que es un sistema de conductos anastomosados dentro del mediastino.

Los túbulos seminíferos consisten en un epitelio seminífero rodeado por una túnica propia.

Cada **túbulo seminífero** tiene una longitud de unos 50 cm (espectro 30 a 80 cm) y un diámetro que varía entre 150 µm y 250 µm.

El epitelio seminífero es un epitelio estratificado complejo y poco habitual que está compuesto por dos poblaciones celulares básicas:

- Las **células de Sertoli**, también conocidas como *células de sostén* o *sustentaculares*. Estas células no se dividen después de la pubertad. Las células de Sertoli son células cilíndricas con evaginaciones apicales y laterales extensas que rodean las células espermatógenas contiguas y ocupan los espacios que hay entre ellas. Sin embargo, esta configuración intrincada de las células de Sertoli no puede distinguirse bien en los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H&E). Las células de Sertoli le imparten organización estructural a los túbulos porque se extienden a través de todo el espesor del epitelio seminífero.
- Las **células espermatógenas** con regularidad se dividen y se diferencian en espermatozoides maduros. Estas células derivan de las células germinativas primordiales originadas en el saco vitelino que colonizan las crestas gonadales durante la etapa inicial del desarrollo de los testí-

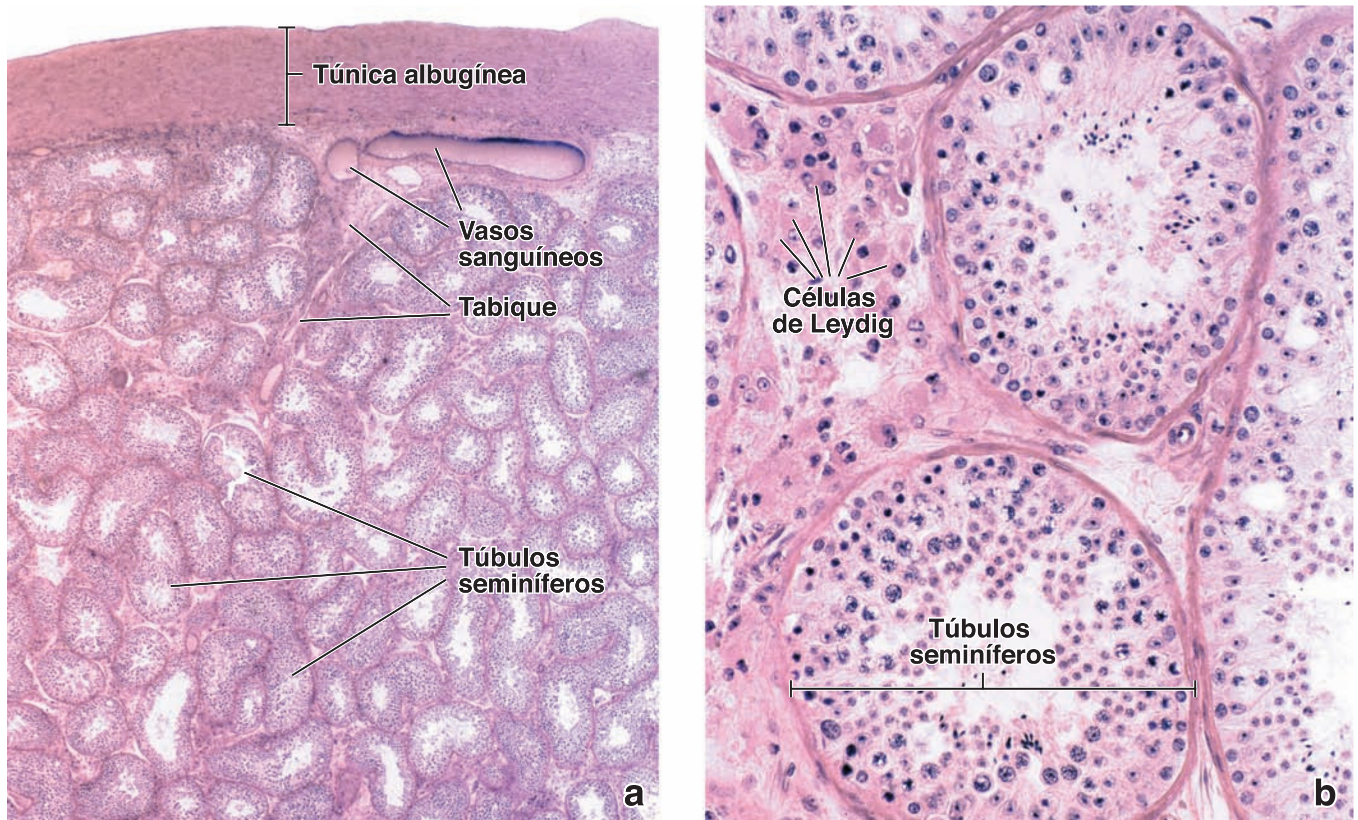


FIGURA 22-5 ▲ **Fotomicrografía de un testículo humano. a.** En esta fotomicrografía de un corte de testículo humano teñido con H&E aparecen con poco aumento los túbulos seminíferos y la túnica albugínea. Los vasos sanguíneos más grandes están en la superficie interna de la túnica albugínea. Los túbulos seminíferos están muy contorneados; de ahí el aspecto variable de sus siluetas en el corte. 30×. **b.** Un aumento mayor de la muestra anterior permite ver varios túbulos seminíferos. Obsérvese la población de células de Leydig (intersticiales) que aparecen en cúmulos pequeños en el espacio que hay entre los túbulos contiguos. 250×.

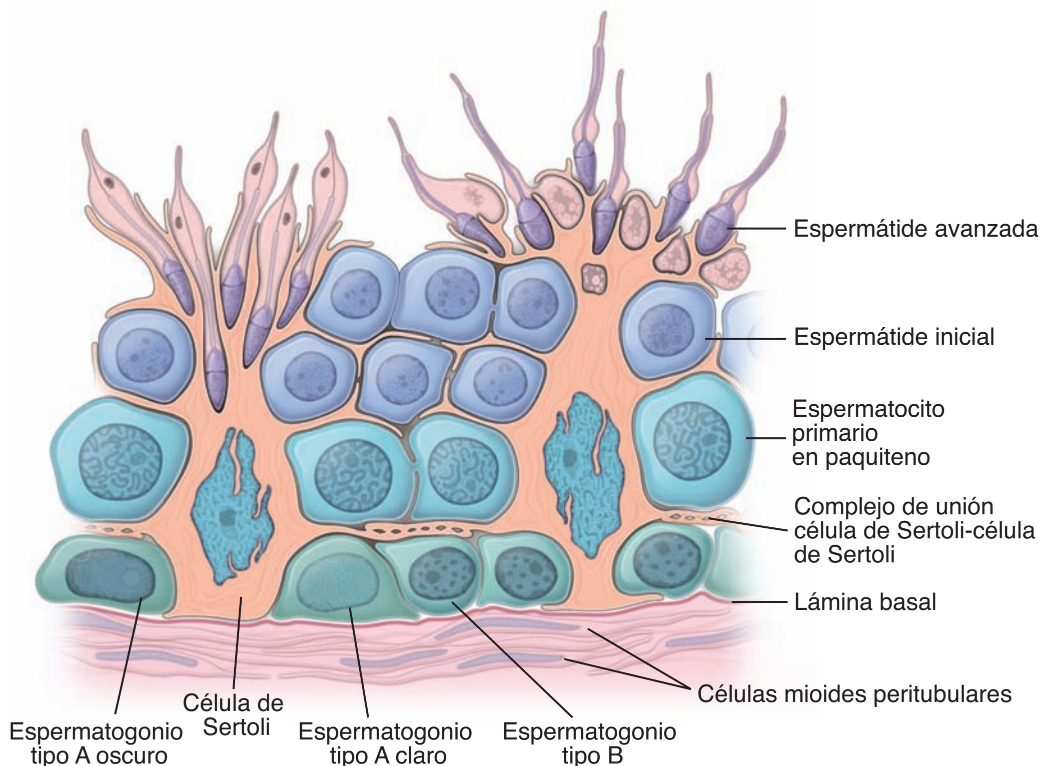


FIGURA 22-6 ▲ **Diagrama esquemático del epitelio seminífero humano.** Este dibujo muestra la relación entre las células de Sertoli y las células espermatógenas. El epitelio seminífero está apoyado sobre una lámina basal y una capa de células peritubulares rodea el túbulo seminífero. Los espermatogonios (tipo A claros, tipo A oscuros y tipo B claros) y los espermatocitos en preleptoteno están en el compartimento basal del epitelio seminífero, por debajo del complejo de unión que hay entre las células de Sertoli contiguas. Los espermatocitos primarios en paquiteno, las espermátides iniciales y las espermátides avanzadas, con su resto de citoplasma en proceso de separación que se convierte en el cuerpo residual, están por arriba del complejo de unión en el comportamento adluminal (Clermont Y. *The cycle of the seminiferous epithelium in man*. Am J Anat 1963; 112:35. Redibujado).

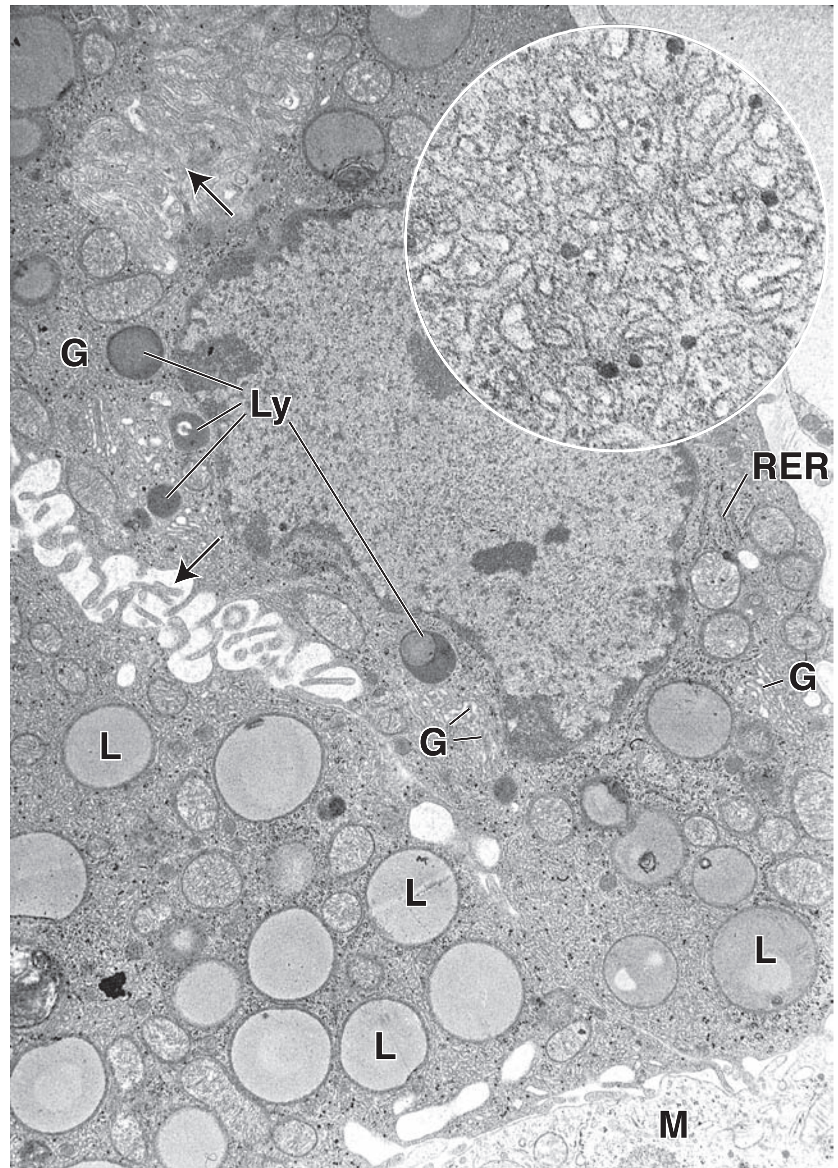


FIGURA 22-7 ▲ Fotomicrografía electrónica de las células de Leydig. Esta fotomicrografía electrónica muestra porciones de varias células de Leydig. El citoplasma contiene una abundancia de REL, una característica de las células de Leydig. Otras características de las células de Leydig vista en una fotomicrografía de baja potencia son las numerosas inclusiones lipídicas (*L*), los perfiles segmentados del aparato de Golgi (*G*) y la presencia de cantidad variable de lisosomas (*Ly*). También se observan siluetas ocasionales de RER. Obsérvese la presencia de microvellosidades a lo largo de porciones de la superficie celular (*flechas*). **M**, citoplasma de macrófagos contiguos. 10 000 ×. **Recuadro**. REL con mayor aumento. Las partículas altamente densas corresponden a glucógeno. 60 000 ×.

culos. Las células espermatógenas se organizan en capas mal definidas de desarrollo progresivo entre células de Sertoli contiguas (fig. 22-6). Las células espermatógenas más inmaduras, llamadas **espermatogonios**, están apoyadas sobre la lámina basal. Las células más maduras, llamadas **espermátides**, están adheridas a la porción apical de la célula de Sertoli en contacto con la luz del túbulo.

La **túnica (lámina) propia**, también llamada *tejido peritubular* es un tejido conjuntivo de múltiples capas que carece de fibroblastos típicos. En los seres humanos está compuesta por tres a cinco capas de células mioides (células peritubulares contráctiles) y fibrillas colágenas ubicadas por fuera de la lámina basal del epitelio seminífero (v. fig. 22-6). En el nivel ultraestructural, las células mioides exhiben características asociadas con las células musculares lisas que incluyen una lámina basal y gran cantidad de filamentos de actina. También tienen un retículo endoplásmico rugoso (RER) abundante, lo cual es un reflejo de su papel en la síntesis de colágeno dado que no hay fibroblastos típicos. Las contracciones rítmicas de las células mioides crean ondas peristálticas que contribuyen a mover los espermatozoides y el líquido testicular a lo largo de los túbulos seminíferos hacia las vías espermáticas. Por fuera de la capa mioide hay vasos sanguíneos y una vasculatura linfática extensa, así como células de Leydig.

Como una consecuencia normal del envejecimiento, la túnica propia aumenta de espesor. Este engrosamiento se acompaña de una disminución del ritmo de producción de espermatozoides y una reducción general del tamaño de los túbulos seminíferos. El engrosamiento excesivo de la túnica propia en la juventud se asocia con la infertilidad.

Células de Leydig

Las **células de Leydig (células intersticiales)** son células poliédricas grandes y eosinófilas que normalmente contienen inclusiones lipídicas (fig. 22-7). Con frecuencia también tienen pigmento lipofuscínico y cristales citoplasmáticos bastoniformes distintivos, llamados **cristales de Reinke** (fig. 22-8). En los preparados histológicos de rutina, estos cristales son refráctiles y miden alrededor de 3 μm × 20 μm. Aunque su índole y su función exactas siguen sin conocerse, es probable que sean un producto proteico de la célula.

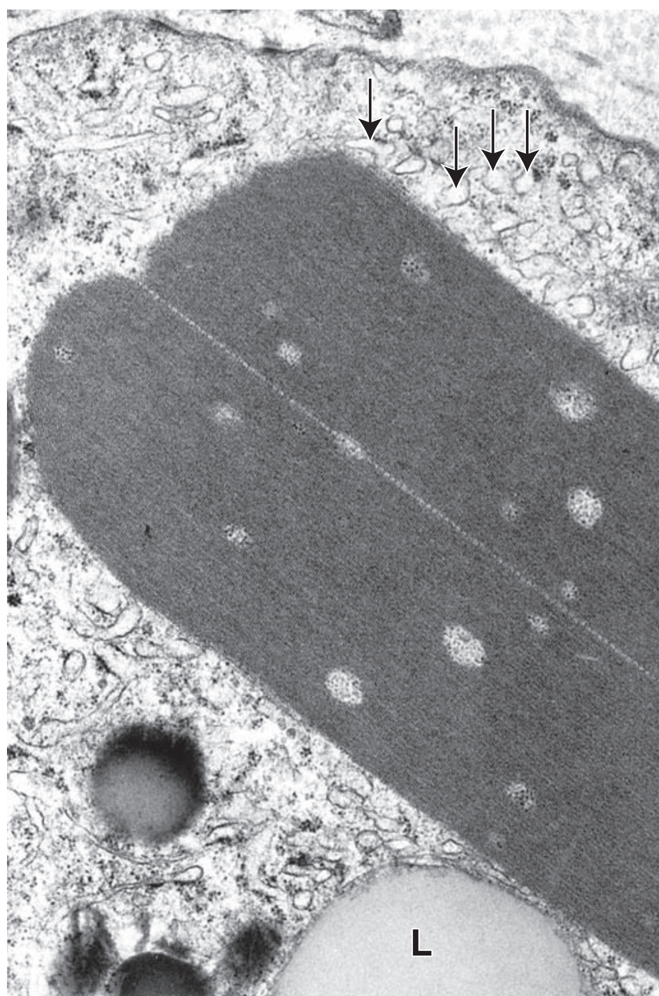


FIGURA 22-8 ▲ Fotomicrografía electrónica de un cristal de Reinke. Esta fotomicrografía electrónica muestra la estructura interna de un cristal de Reinke en el citoplasma de una célula de Leydig humana. Obsérvese también el REL (*flechas*) y una inclusión lipídica (*L*) en el citoplasma. 16000 × (gentileza del Dr. Don F. Cameron).

Al igual que otras células secretoras de esteroides, las células de Leydig tienen un retículo endoplásmico liso (REL) complejo que es la causa de su eosinofilia (v. fig. 22-7). Las enzimas necesarias para la síntesis de testosterona a partir del colesterol están asociadas con el REL. En las células de Leydig también hay mitocondrias con crestas tubulovesiculares, otra característica de las células secretoras de esteroides.

Las células de Leydig se diferencian y secretan **testosterona** durante las primeras etapas de la vida fetal. La secreción de testosterona es necesaria en el desarrollo embrionario, la maduración sexual y la función reproductora:

- En el **embrión**, la secreción de testosterona y otros andrógenos es indispensable para el desarrollo normal de las gónadas en el feto masculino. Además de la testosterona, las células de Leydig segregan **proteína 3 similar a la insulina (INSL3)** que estimula el descenso de los testículos durante el desarrollo.
- En la **pubertad**, la secreción de testosterona inicia la producción de espermatozoides, la secreción de las glándulas sexuales accesorias y el desarrollo de las características sexuales secundarias. La secreción de INSL3 también promueve las divisiones meióticas en los túbulos seminíferos.
- En el **adulto**, la secreción de testosterona es indispensable para el mantenimiento de la espermatogénesis y de las características sexuales secundarias, las vías espermáticas y las glándulas sexuales accesorias. Las **células de Leydig** en los testículos adultos son la principal fuente de **INSL3** circulante. La medición de INSL3 se utiliza en exámenes clínicos para establecer el índice de la capacidad esteroidogenética de las células de Leydig. Además de la secreción de INSL3, las células de Leydig producen y secretan oxitocina. La oxitocina testicular estimula la contracción de células mioides que rodean los túbulos seminíferos, moviendo los espermatozoides hacia los conductos eferentes.

CUADRO 22-1 Consideraciones funcionales: regulación hormonal de la espermatogénesis

La función testicular normal depende de hormonas que actúan por mecanismos endocrinos y paracrinos. La función endocrina del testículo está a cargo de la población de células de Leydig que sintetizan y secretan el andrógeno circulante principal: la **testosterona**. Casi toda la testosterona es producida por el testículo; menos del 5% proviene de las glándulas suprarrenales. Se calcula que en los seres humanos la población total de células de Leydig produce unos 7 mg de testosterona por día. Conforme abandona las células de Leydig, la testosterona se introduce en los capilares sanguíneos y linfáticos y atraviesa el tejido peritubular para alcanzar el epitelio seminífero.

Para la proliferación y la diferenciación de las células espermátogenas se necesitan concentraciones locales elevadas de testosterona en los testículos (se calcula que son 200 veces más altas que las concentraciones de la hormona circulante). Las concentraciones testiculares elevadas de testosterona pueden ser reducidas en forma significativa por retrocontrol negativo de la hormona exógena. La investigación exhaustiva en este campo se concentra en el desarrollo de un prototipo de fármaco anticonceptivo masculino basado en la testosterona. En los estudios clínicos iniciales se ha comprobado que estos fármacos causan una disminución significativa de la concentración testicular de testosterona y la inhibición de la espermatogénesis. Después de suspender el uso del anticonceptivo se restaura la espermatogénesis. Sin embargo, en algunas personas este tipo de anticonceptivo no es eficaz y no produce la supresión espermatógena.

La concentración periférica de testosterona influye sobre los fenómenos siguientes:

- Diferenciación del sistema nervioso central (SCN) y del sistema genital y vías espermáticas
- Desarrollo y mantenimiento de las características sexuales secundarias (como la barba, la distribución masculina del vello del pubis, la voz grave)
- Desarrollo y mantenimiento de las glándulas sexuales accesorias (vesículas seminales, próstata y glándulas bul-

CUADRO 22–1 Consideraciones funcionales: regulación hormonal de la espermatogénesis (cont.)

bouretrales), vías espermáticas y genitales externos (sobre todo consecuencia de la conversión de la testosterona en DHT).
- Procesos anabólicos y metabólicos generales, incluidos el crecimiento del esqueleto, el desarrollo del músculo esquelético, la distribución del tejido adiposo subcutáneo y la función renal
- Conducta, incluida la libido

Las actividades esteroidógena y espermatógena del testículo son reguladas por la interacción hormonal del hipotálamo, el lóbulo anterior de la hipófisis y las células gonadales (o sea, células de Sertoli, células espermatógenas y células de Leydig). El lóbulo anterior de la hipófisis produce tres hormonas que participan en este proceso: hormona luteinizante (LH), que en el varón a veces recibe el nombre de *hormona estimulante de las células intersticiales* (ICSH); hormona foliculoestimulante (FSH) y prolactina (PRL). En respuesta a la liberación hipofisaria de LH, las células de Leydig producen cantidades cada vez mayores de testosterona. La PRL actúa en combinación con la LH para acrecentar la actividad esteroidógena de las células de Leydig. Dado que tienen receptores de FSH y testosterona, las células de Sertoli son los reguladores primarios de la espermatogénesis.

CUADRO 22–2 Correlación clínica: factores que afectan la espermatogénesis

Las **células espermatógenas** son muy sensibles a los agentes nocivos. Después de la exposición a estos agentes es fácil detectar alteraciones degenerativas como la apoptosis, la exfoliación prematura de las células o la formación de células gigantes multinucleadas. Entre los factores que afectan negativamente la espermatogénesis pueden mencionarse los siguientes:

- **Insuficiencias nutricionales.** Se sabe que las dietas insuficientes alteran la espermatogénesis. Se ha comprobado que las vitaminas, las coenzimas y los oligoelementos, como las vitaminas A, B_{12}, C y E, β-carotenos, cinc y selenio, afectan la formación de los espermatozoides.
- **Factores ambientales y estilo de vida.** Un estudio reciente realizado en Dinamarca comparó los recuentos de espermatozoides en dos grupos de varones jóvenes de poblaciones rural y urbana. En los varones del grupo rural el promedio de los valores del recuento de espermatozoides fue más alto (24%) en comparación con el grupo urbano.
- **Trastornos del desarrollo embrionario.** Se ha comprobado que la criptorquidia, las hipospadias y factores como el bajo peso al nacer son factores de riesgo importantes para el cáncer testicular asociado con una disminución de la calidad del semen y una reducción de la fertilidad.
- **Enfermedades sistémicas o infecciones locales.** Las infecciones que afectan los testículos (orquitis) pueden tener un efecto sobre la espermatogénesis. Los trastornos sistémicos que pueden alterar la espermatogénesis comprenden la fiebre, las nefropatías, las infecciones por VIH y otras infecciones virales, así como las enfermedades metabólicas.
- **Temperatura testicular elevada.** Un estilo de vida sedentario puede alterar la capacidad para mantener la temperatura baja de los testículos en las bolsas. La temperatura escrotal más alta que la temperatura promedio está asociada a una insuficiencia en la espermatogénesis.
- **Hormonas esteroides y fármacos relacionados.** La exposición a estrógenos sintéticos (dietilestilbestrol) y a otros esteroides sexuales puede ejercer un retrocontrol negativo sobre la secreción de FSH, con la consiguiente reducción de la espermatogénesis. La exposición prenatal a los estrógenos puede inhibir en potencia la secreción de las gonadotrofinas fetales y la proliferación de las células de Sertoli.
- **Agentes tóxicos.** Los agentes mutágenos, los antimetabolitos y algunos pesticidas, por ejemplo, el dibromocloropropano (DBCP) pueden afectar drásticamente la espermatogénesis y la producción de espermatozoides normales. El DBCP es un nematocida que todavía se usan en algunos países en desarrollo. En los seres humanos se ha comprobado que la exposición causa una disminución importante de recuento de espermatozoides e infertilidad. Otros agentes que pueden afectar la fertilidad comprenden sustancias químicas en los plásticos (p. ej., ftalatos), pesticidas (p. ej., DDT), productos de la combustión (p. ej., dioxinas), bifenilos policlorados (p. ej., PCB) y otros. La mayoría de estos productos químicos tienen propiedades estrógenas muy débiles y pueden afectar la fertilidad. La toxicidad directa para los espermatogonios está vinculada con cambios en la calidad de los espermatozoides.
- **Radiación ionizante y agentes alquilantes.** Se ha comprobado que el gas mostaza nitrogenado y la procarbazina ejercen efectos tóxicos sobre los espermatogonios. La **radiación electromagnética** y las **microondas** también afectan la cantidad y la motilidad de los espermatozoides.

Las células en proliferación son particularmente sensibles a los agentes mutágenos y a la carencia de metabolitos esenciales. En consecuencia, las células que no sufren divisiones como las células de Sertoli, las células de Leydig y las células madre de reserva, que tienen una actividad mitótica baja son mucho menos vulnerables que las células espermatógenas en diferenciación que se dividen activamente.

Las células de Leydig son activas en la etapa temprana de diferenciación del feto masculino y después atraviesa un período de inactividad que comienza aproximadamente a los 5 meses de la vida fetal. Las células de Leydig inactivas son difíciles de distinguir de los fibroblastos. Cuando las células de Leydig se exponen a la estimulación gonadotrófica en la pubertad, otra vez se convierten en células secretoras de andrógenos y permanecen activas durante toda la vida.

Los **tumores de células de Leydig** son neoplasias sobre todo benignas que aparecen en dos períodos distintos (en la infancia y en la adultez entre los 20 y los 60 años). Son activos desde el punto de vista hormonal y secretan andrógeno o una combinación de andrógenos y estrógenos. Por lo general, se componen de células uniformes con todas las características de las células secretoras de hormonas esteroides provistas de cristales de Reinke. El primer signo clínico de estos tumores benignos, además del agrandamiento testicular, suele relacionarse con el aumento de la producción hormonal. En los varones prepúberes esto conduce a la **pubertad precoz** (desarrollo sexual a edad temprana), mientras que en los adultos puede observarse como **feminización** (aparición de características sexuales femeninas) y **ginecomastia** (desarrollo mamario en el varón).



ESPERMATOGÉNESIS

La espermatogénesis es el proceso por el cual los espermatogonios dan origen a los espermatozoides.

La **espermatogénesis**, es decir el proceso por el cual se producen los espermatozoides, comprende una serie de fenómenos complejos y singulares. Comienza poco antes de la pubertad bajo la influencia de las concentraciones cada vez mayores de gonadotrofinas hipofisarias y continúa durante toda la vida. Con fines descriptivos, la espermatogénesis se divide en tres fases distintas:

- **Fase espermatogónica**, en la cual los espermatogonios se dividen por mitosis para reemplazarse a sí mismos y para dar lugar a una población de espermatogonios predestinados que al final se diferenciarán en espermatocitos primarios.
- **Fase espermatocítica (meiosis)**, en la cual los espermatocitos primarios sufren las dos divisiones meióticas que reducen tanto la cantidad de los cromosomas como el contenido de ADN para producir células haploides llamadas espermátides.
- **Fase de espermátide (espermiogénesis)**, en la cual las espermátides se diferencian en espermatozoides maduros.

Al final de la espermatogénesis, las espermátides logran su maduración final y se liberan en la luz del túbulo seminífero desde las células sustentaculares de Sertoli durante un proceso llamado **espermiación**.

Fase espermatogónica

En la fase espermatogónica, las células madre se dividen para reemplazarse a sí mismos y para proveer una población de espermatogonios predestinados.

Las **células madre espermatogónicos** sufren divisiones múltiples y generan una progenie espermatogónica que muestra diferencias en cuanto al aspecto nuclear en los preparados de rutina teñidos con H&E. Los **espermatogonios humanos** se clasifican en tres tipos de acuerdo con la apariencia de los núcleos en los cortes histológicos de rutina:

- **Espermatogonios tipo A oscuros (Ad)**. Estas células tienen un núcleo ovoide con cromatina granular fina intensamente basófila. Se cree que estos espermatogonios son las células madre del epitelio seminífero. Se dividen con intervalos irregulares para dar origen a un par de espermatogonios tipo Ad que permanecen como **células madre de reserva**, o bien, a un par de espermatogonios tipo Ap.
- **Espermatogonios tipo A claros o pálidos (Ap)**. Estas células tienen un núcleo ovoide con cromatina granular fina poco teñida. Los espermatogonios Ap están predestinados a seguir el proceso de diferenciación que produce los espermatozoides. Sufren varias divisiones mitóticas sucesivas que aumentan su cantidad. Los espermatogonios tipo Ap son también denominados **células madre de renovación**.
- **Espermatogonios tipo B**. Estas células tienen generalmente un núcleo esferoidal con cromatina que está condensada en grandes grumos sobre la envoltura nuclear y alrededor del nucléolo central (v. fig. 22-6).

Una característica poco habitual de la división de un espermatogonio tipo Ad en dos espermatogonios tipo Ap es que las células hijas permanecen unidas por un puente citoplasmático delgado. Este mismo fenómeno ocurre en cada división mitótica y meiótica siguiente de la progenie del par original de espermatogonios Ap (fig. 22-9). Así, toda la progenie de un par inicial de espermatogonios Ap está conectada como si fueran las perlas de un collar. Estas conexiones citoplasmáticas permanecen intactas hasta las últimas etapas de la maduración de las espermátides y son indispensables para el desarrollo sincrónico de cada clon de un par original de células Ap.

Después de varias divisiones, los espermatogonios tipo A se diferencian en espermatogonios tipo B. La aparición de los espermatogonios tipo B es el último acontecimiento de la fase espermatogónica.

Fase espermatocítica (meiosis)

En la fase espermatocítica, los espermatocitos primarios sufren meiosis para reducir tanto la cantidad de cromosomas como el contenido de ADN.

La división mitótica de los espermatogonios tipo B produce **espermatocitos primarios**. Estos duplican su ADN poco después de formarse y antes de que comience la meiosis, de modo que cada espermatocito primario contiene la cantidad normal de cromosomas (2n) pero el doble de cantidad de ADN (4d). Cada cromosoma se compone de dos cromátides hermanas; de ahí la cantidad 4d de ADN.

La **meiosis I** trae como consecuencia la reducción de la cantidad de los cromosomas (de 2n a 1n) y de la cantidad de ADN al estado haploide (de 4d a 2d); por consiguiente, el espermatocito secundario se caracteriza por una cantidad haploide de cromosomas (1n) y una cantidad 2d de ADN. Dado que la **meiosis II** no está precedida por una dupli-

cación del ADN, después de esta división cada espermátide tiene la cantidad haploide (1n) de cromosomas, cada uno compuesto por una sola cromátide (1d). La meiosis se describe en recuadro en el capítulo 3; a continuación se ofrece una descripción breve de la meiosis espermatocítica.

La profase de la primera división meiótica, en la cual la cromatina se condensa en cromosomas visibles, dura hasta 22 días en los espermatocitos primarios humanos. Al final de la profase pueden identificarse 44 autosomas y un cromosoma X y otro Y, cada uno con dos hebras cromatínicas (cromátides). Los cromosomas homólogos se aparean conforme se alinean en la placa de la metafase.

Los **cromosomas homólogos apareados**, que reciben el nombre de **tétradas** porque están compuestos por cuatro cromátides, intercambian material genético en un proceso conocido como **recombinación** (crossing-over). Durante este intercambio, las cuatro cromátides están reordenadas en una estructura tripartita llamada **complejo sinaptonémico**. Este proceso asegura la diversidad genética. A través del intercambio genético, las cuatro espermátides producidas a partir de cada espermatocito son diferentes unas de otras y de todas las demás espermátides derivadas de otros espermatocitos. Después de que se ha completado la recombinación génica o *crossing-over,* los cromosomas homólogos se separan y avanzan hacia los polos opuestos del huso meiótico. Así, las tétradas, que fueron modificadas por la recombinación génica, se separan y se convierten en díadas nuevamente. Las dos cromátides de cada cromosoma original (aunque modificadas por la recombinación) permanecen juntas. Esto es justo lo contrario de lo que ocurre en la mitosis, en la cual las cromátides apareadas, una que corresponde a la "plantilla" y la otra al ADN neosintetizado, se separan.

El movimiento de un cromosoma particular de un par de homólogos a cualquiera de los polos del huso es determinado al azar (es decir. que los cromosomas derivados del padre y los derivados de la madre no se seleccionan a sí mismos en la placa ecuatorial de la metafase). Esta distribución al azar es otra fuente de diversidad genética en los espermatozoides resultantes.

Las células derivadas de la primera división meiótica reciben el nombre de **espermatocitos secundarios**. Estas células entran de inmediato en la profase de la segunda división meiótica *sin sintetizar ADN nuevo* (es decir, sin pasar una fase S; v. pág. 98-99). La segunda división meiótica es corta y dura sólo algunas horas. Cada espermatocito secundario tiene una cantidad reducida de cromosomas (1n) que está repre-

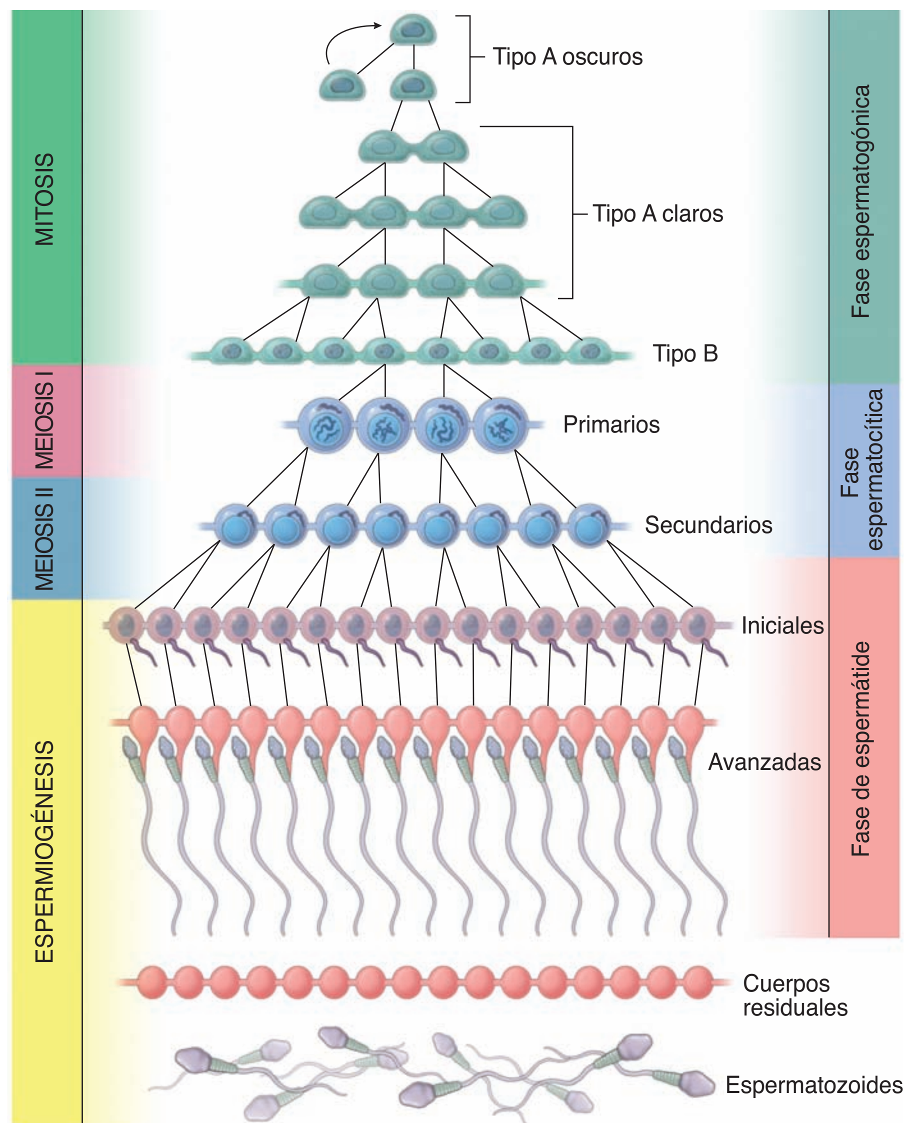


FIGURA 22-9 ▲ Diagrama esquemático que ilustra las generaciones de las células espermatógenas. Este diagrama muestra la índole clónica de las generaciones sucesivas de células espermatógenas. Los espermatogonios tipo A oscuros son las células madre de reserva en el testículo, mientras que los espermatogonios tipo A claros son las células madre que se renuevan. Los espermatogonios tipo A claros sufren una serie de divisiones celulares sincronizadas ya sea para producir nuevo tipo de células tipo A claras o para formar espermatogonios tipo B más diferenciados que atraviesan más divisiones para convertirse en espermatocitos primarios. Obsérvese que la división citoplasmática es completa sólo en los espermatogonios tipo A oscuros. Todas las células espermatógenas restantes permanecen conectadas por puentes intercelulares a medida que experimentan las divisiones mitótica y meiótica y la diferenciación de los espermátides. Obsérvese también que los espermatocitos primarios sufren meiosis I y los espermatocitos secundarios meiosis II. Las células se separan en espermatozoides individuales a medida de que se liberan del epitelio seminífero. Los cuerpos residuales permanecen conectados y son fagocitados por las células de Sertoli. (Basado en Dym M, Fawcett DW. *Further observations on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intercellular bridges in the mammalian testis.* Biol Reprod 1971;4:195–215.)

sentada por 22 autosomas y un cromosoma X o Y. Cada uno de estos cromosomas está compuesto por dos cromátides hermanas. El espermatocito secundario tiene la cantidad 2d (diploide) de ADN. Durante la metafase de la segunda división meiótica, los cromosomas se alinean sobre la placa ecuatorial de metafase y las cromátides hermanas se separan y avanzan hacia polos opuestos del huso. Conforme la segunda división meiótica se completa y las membranas nucleares se reconstituyen, a partir de cada espermatocito secundario se forman dos **espermátides** haploides, cada una con 23 cromosomas de una sola cromátide (1n) y la cantidad 1d de ADN (fig. 22-10).

Fase de espermátide (espermiogénesis)

En la fase de espermátide, las espermátides sufren una remodelación celular extensa conforme se diferencian en espermatozoides maduros.

Cada **espermátide** producto de la segunda división meiótica es haploide en cuanto a contenido de ADN **(1d)** y cantidad de cromosomas **(1n)** representada por 22 autosomas y un cromosoma X o Y. Ya no experimentan divisiones adicionales. Las espermátides haploides sufren un proceso de diferenciación que produce los espermatozoides maduros, que también son haploides. El estado diploide normal se restaura cuando un espermatozoide fecunda un ovocito.

La remodelación celular extensa que ocurre durante la diferenciación de la población de espermátides en espermatozoides maduros (espermiogénesis) consiste en cuatro fases. Estas fases ocurren mientras las espermátides están físicamente adheridas a la membrana plasmática de las células de Sertoli mediante uniones especializadas. Los cambios morfológicos en las cuatro fases que ocurren durante la espermiogénesis se describen a continuación y se esquematizan en la figura 22-11.

- **Fase de Golgi**. Esta fase se caracteriza por la presencia de gránulos PAS (ácido peyódico-reactivo de Schiff) positivos que se acumulan en los complejos de Golgi múltiples de la espermátide. Estos **gránulos proacrosómicos**, que tienen una gran cantidad de glucoproteínas, confluyen en una vesícula limitada por membrana, la **vesícula acrosómica**, la cual es contigua a la envoltura nuclear. La vesícula aumenta de tamaño y su contenido se acrecienta durante esta fase. La posición de la vesícula acrosómica determina el polo anterior del espermatozoide en desarrollo. También durante esta fase los centríolos migran desde la región yuxtanuclear hacia el polo posterior de la espermátide, donde el centríolo maduro se alínea perpendicular a la membrana plasmática. El centríolo inicia el armado de los nueve dobletes microtubulares periféricos y de los dos microtúbulos centrales que forman el **axonema** de la cola del espermatozoide.
- **Fase de casquete**. En esta fase la vesícula acrosómica se extiende sobre toda la mitad anterior del núcleo. Esta estructura de forma modificada recibe el nombre de **casquete** o **capuchón acrosómico**. La porción de la envoltura nuclear que está debajo del casquete acrosómico pierde sus poros y sufre un engrosamiento. El contenido nuclear también se condensa. El ADN en el espermátide es aproximadamente seis veces menor que el ADN en los cromosomas mitóticos. Tan alta condensación de ADN nuclear se logra por la presencia de pequeñas proteínas muy básicas denominadas **protaminas** que se incorporan en la cromatina durante la espermiogénesis, reemplazando las histonas centrales.
- **Fase de acrosoma**. En esta fase, la espermátide se reorienta de modo que la cabeza se enclava profundamente en la célula de Sertoli y apunta hacia la lámina basal. El flagelo en desarrollo se extiende dentro de la luz del túbulo seminífero. El núcleo condensado de la espermátide se aplana y se alarga; el núcleo y su acrosoma superpuesto también se mueven hacia una posición justo contigua a la membrana plasmática anterior y el citoplasma es desplazado hacia atrás. Los microtúbulos citoplasmáticos se organizan en una vaina cilíndrica, llamada **manguito (*manchette*)** que se extiende desde el borde posterior del acrosoma hacia el polo posterior de la espermátide.

Los **centríolos,** que antes habían iniciado el desarrollo del flagelo, ahora retornan a la superficie posterior del núcleo donde el centríolo inmaduro se adhiere a un surco poco profundo en el núcleo. Luego, se modifican para formar la pieza de conexión o región del cuello del espermatozoide en desarrollo. De los centríolos adheridos al núcleo surgen nueve fibras gruesas que se extienden dentro de la cola en la forma de fibras densas externas por fuera de los microtúbulos del axonema. Estas fibras unen el núcleo con el flagelo, de ahí el nombre de **pieza de conexión**.

Conforme la membrana plasmática se mueve hacia atrás para cubrir el **flagelo** en crecimiento, el manguito desaparece y las mitocondrias migran desde el resto del citoplasma para formar una vaina helicoidal ajustada que rodea las fibras gruesas en la región del cuello y en su extensión posterior inmediata (fig. 22-12). Esta región es la **pieza intermedia** de la cola del espermatozoide. Distal con respecto a la pieza intermedia, una **vaina fibrosa** compuesta por dos columnas longitudinales y muchas "costillas" de conexión rodea las nueve fibras longitudinales de la **pieza principal** y se extiende casi hasta el final del flagelo. Este segmento corto de la cola que es distal con respecto a la vaina fibrosa recibe el nombre de **pieza terminal**.

- **Fase de maduración**. Esta última fase de remodelación de la espermátide reduce el exceso de citoplasma de alrededor del flagelo para formar el **espermatozoide** maduro. Las células de Sertoli luego fagocitan este exceso de citoplasma, también llamado **cuerpo residual**. Los puentes intercelulares que han caracterizado los gametos en desarrollo desde las etapas preespermatocíticas permanecen con los cuerpos residuales. Las espermátides ya no están adheridas entre sí y se liberan de las células de Sertoli.

Los espermátides se liberan en la luz de los túbulos seminíferos durante el proceso denominado espermiación.

Hacia el final de la fase de maduración de la espermatogénesis, las espermátides alargadas se liberan desde las células de Sertoli en la luz del túbulo seminífero. Este proceso complejo, llamado **espermiación**, comprende la eliminación progresiva de complejos de unión célula de Sertoli-espermátide y el desprendimiento de las espermátides de las células de Sertoli. La presencia de integrinas β1 en las uniones célula de

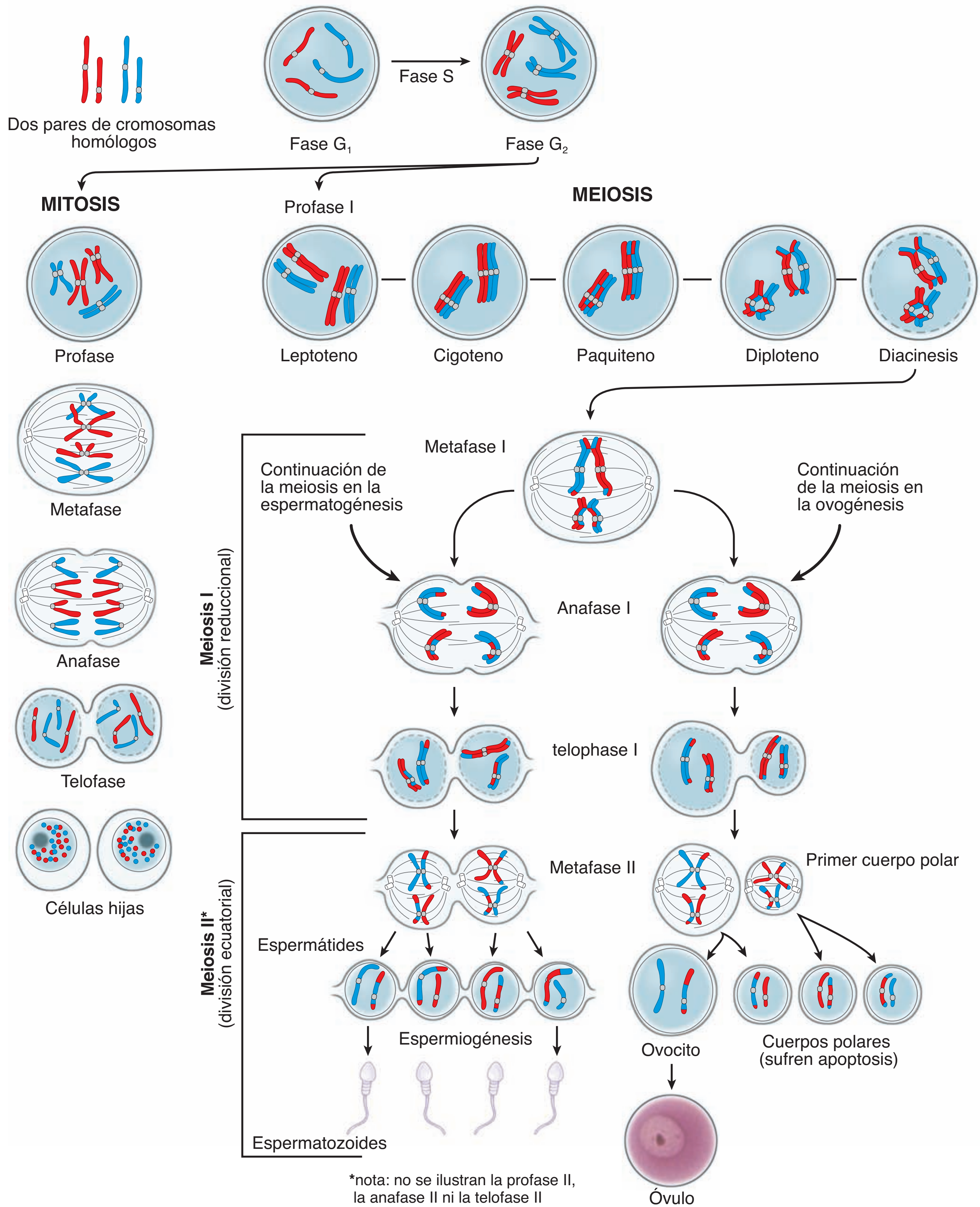


FIGURA 22-10 ▲ Comparación entre mitosis y meiosis en una célula espermatogónica. Los dos pares de cromosomas (2n) de origen materno y paterno están ilustrados en *rojo* y *azul*, respectivamente. La división mitótica produce células hijas que son genéticamente idénticas a la célula progenitora (2n). La división meiótica, que tiene dos componentes, una división reduccional y una división ecuatorial, produce células que poseen sólo la mitad de la cantidad de cromosomas (n). Además, durante el apareamiento de los cromosomas en la profase I de la meiosis se intercambian segmentos cromosómicos, *crossing-over*, para crear la diversidad genética. En los seres humanos, el primer cuerpo polar no se divide, pero sí lo hace en otras especies.

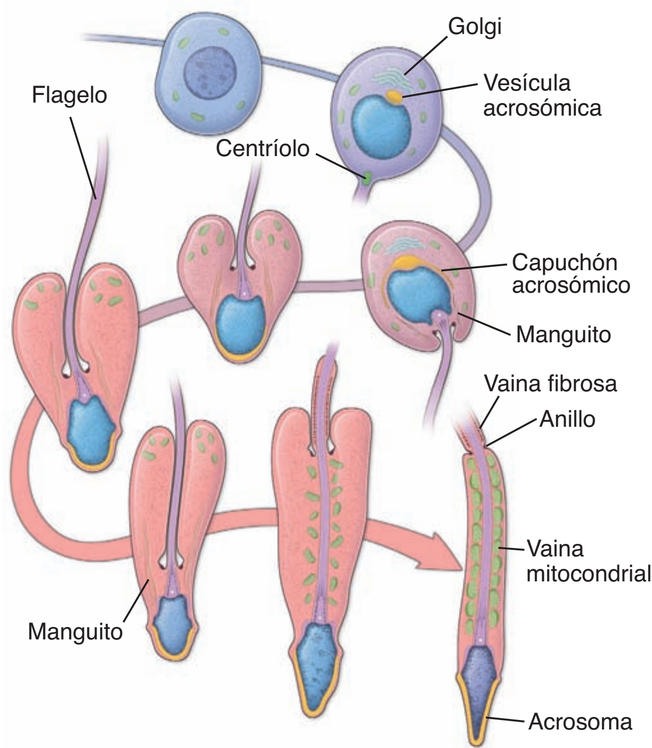


FIGURA 22-11 ▲ Diagrama esquemático de la espermiogénesis humana. Se ilustran las modificaciones básicas en la estructura de los orgánulos fundamentales de la espermátide (v. el texto para una explicación detallada) (Dym M. En: Weiss L. *Cell and Tissue Biology*: A Textbook of Histology. 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1988.

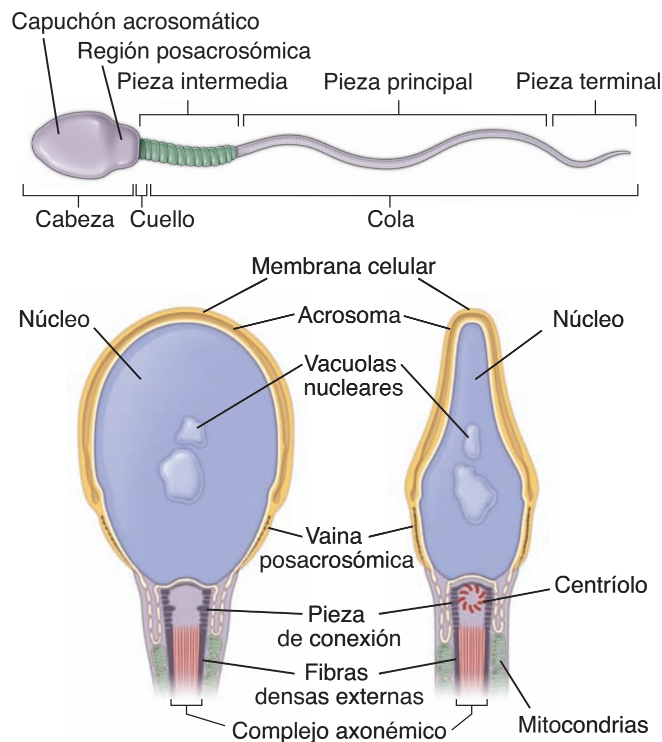
Sertoli-espermátide, así como el aumento de la actividad de la cinasa vinculada con la integrina en el momento de la espermiación, indica un control enzimático de la liberación de las espermátides. El ritmo de la espermiación en el testículo determina la cantidad de espermatozoides en el semen eyaculado. Diversos tratamientos farmacológicos, varios agentes tóxicos y la supresión de la gonadotrofina producen una **falla de la espermiación** en la cual las espermátides no se liberan sino que son retenidas y fagocitadas por las células de Sertoli.

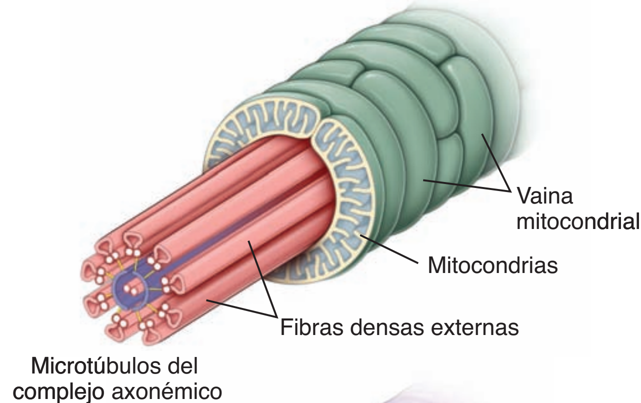
Estructura del espermatozoide maduro

Los fenómenos de la espermiogénesis dan origen a una célula estructuralmente singular.

El **espermatozoide humano maduro** tiene unos 60 µm de longitud. Su **cabeza** es aplanada y puntiaguda y mide 4,5 µm de largo por 3 µm de ancho por 1 µm de espesor (v. fig. 22-12). El **casquete acrosómico** que cubre las dos terceras partes anteriores del núcleo contiene **hialuronidasa**, **neuraminidasa**, **fosfatasa ácida** y una **proteasa similar a la tripsina** llamada **acrosina**. Estas enzimas acrosómicas son indispensables para la penetración de la membrana pelúcida del óvulo. La liberación de las enzimas acrosómicas cuando el espermatozoide entra en contacto con el ovocito es el primer paso de la **reacción acrosómica**. Este proceso complejo facilita la penetración del espermatozoide y la ulterior fecundación e impide la entrada de otros espermatozoides en el óvulo.

La **cola del espermatozoide** está subdividida en el cuello, la pieza intermedia, la pieza principal y la pieza terminal.





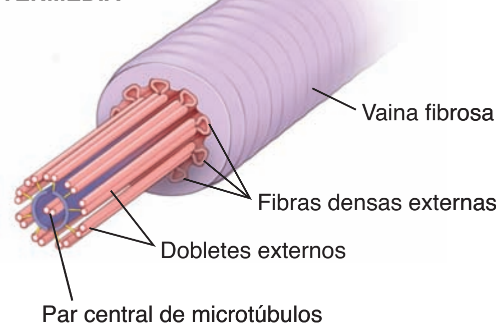


FIGURA 22-12 ▲ Diagrama de un espermatozoide humano. Las regiones del espermatozoide se indican arriba. Las características estructurales fundamentales de la cabeza (vista en cortes frontal y sagital), de la pieza intermedia y de la pieza principal del espermatozoide se ilustran abajo. (Pederson PL, Fawcett DW. En: Hafez ESE. *Human Semen and Fertility Regulation in the Male*. St. Louis: CV Mosby, 1976. Modificado).

El cuello corto contiene los centríolos y el origen de las fibras gruesas. La pieza intermedia es de alrededor de 7 µm de longitud y contiene las mitocondrias dispuestas en forma helicoidal alrededor de las fibras gruesas y del complejo axonémico. Estas mitocondrias proveen la energía para el movimiento de la cola y por ende son las responsables de la movilidad del espermatozoide. La pieza principal mide alrededor de 40 µm de longitud y contiene la vaina fibrosa por fuera de las fibras gruesas y del complejo axonémico. La pieza terminal, que corresponde más o menos a los últimos 5 µm del flagelo en el espermatozoide maduro, sólo contiene el complejo axonémico.

Los espermatozoides recién liberados se procesan en el epidídimo, donde adquieren movilidad y sufren una maduración adicional.

Los espermatozoides recién liberados son **inmóviles** y se transportan desde los túbulos seminíferos en un líquido secretado por las células de Sertoli. El líquido y los espermatozoides fluyen a lo largo de los **túbulos seminíferos**, ayudados por las contracciones peristálticas de las células peritubulares contráctiles de la lámina propia. Luego entran en los **túbulos rectos**, que son un segmento corto de los túbulos seminíferos donde el epitelio consiste sólo en células de Sertoli. En el mediastino testicular el líquido y los espermatozoides entran en la **red testicular**, un sistema de conductos anastomosados revestidos por un epitelio simple cúbico (lámina 87, pág. 886). Desde la red testicular, se desplazan hacia la porción extratesticular de los conductillos eferentes (*ductuli efferentes*), que es la primera parte de la vía espermática, y después hacia el segmento proximal del **conducto del epidídimo** (*ductus epididymis*). Conforme atraviesan los 4 a 5 m de longitud del conducto del epidídimo que es extremadamente tortuoso, los espermatozoides adquieren movilidad y sufren varios cambios madurativos que comprenden:

- condensación adicional del ADN nuclear debido a una serie de fenómenos de remodelación cromatínica que producen el reemplazo de histonas por protaminas. La cabeza del espermatozoide disminuye de tamaño.
- reducción adicional del citoplasma. Los espermatozoides se hacen más delgados.
- cambios en los lípidos, las proteínas y la glucosilación de la membrana plasmática.
- alteraciones en la membrana acrosomática externa (discapacitación). El factor de discapacitación asociado a la superficie se agrega para inhibir la capacidad fecundante de los espermatozoides (pág. 872).

Lo más probable es que la **iniciación de la movilidad de los espermatozoides** durante su tránsito a lo largo del epidídimo, se relacione con cambios en las concentraciones intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) e iones de calcio (Ca^{2+}) y modificaciones del pH intracelular. Estos factores regulan el movimiento flagelar por medio de cambios en la **fosforilación proteica**, resultado de las actividades de **proteínas cinasas y proteínas fosfatasas**. Por ejemplo, la estimulación farmacológica de la actividad de la proteína **cinasa A** aumenta la movilidad de los espermatozoides, mientras que la inhibición de la actividad de la proteína fosfatasa puede iniciar o estimular esta movilidad. Esto indica que las fosfatasas desempeñan un papel importante en la regulación de la actividad cinética de los espermatozoides.

Las contracciones del músculo liso que rodea los conductos cada vez más distales y de calibre mayor siguen moviendo los espermatozoides por acción peristáltica hasta que alcanzan la porción distal del conducto del epidídimo, donde se almacenan antes de la eyaculación.

Los espermatozoides pueden *vivir* varias semanas en la vía espermática del varón pero *sobrevivirán* sólo 2 ó 3 días dentro del sistema genital femenino. Adquieren la capacidad de fecundar el óvulo sólo después de haber pasado algún tiempo en el sistema reproductor de la mujer. Este proceso, que comprende la eliminación y el reemplazo de componentes del glucocáliz (glucoconjugados) de la membrana del espermatozoide, se denomina **capacitación**. La capacitación de los espermatozoides se describe en recuadro en el capítulo 23.



TUBULOS SEMINÍFEROS

Ciclo del epitelio seminífero

Las **células espermatógenas en diferenciación** no están distribuidas al azar en el epitelio seminífero ya que existen tipos celulares específicos que se agrupan juntos. Estos agrupamientos o asociaciones ocurren porque hay puentes intercelulares entre la progenie de cada par de **espermatogonios tipo Ap** y porque las células sincronizadas pasan tiempos específicos en cada etapa de la maduración. Todas las fases de la diferenciación ocurren en forma secuencial en cualquier sitio dado de un túbulo seminífero porque la progenie de las células madre permanece conectada por puentes citoplasmáticos y experimenta las divisiones mitóticas y meióticas y la maduración de manera sincrónica (v. fig. 22-10).

Cada agrupamiento reconocible o **asociación celular** se considera una **etapa o estadio** de un proceso cíclico. La serie de estadios que hay entre dos apariciones sucesivas del mismo patrón de asociación celular en cualquier sitio dado del túbulo seminífero, constituye un **ciclo del epitelio seminífero**. El ciclo del epitelio seminífero se ha estudiado muy bien en las ratas, en las que ocurren 14 estadios sucesivos en secuencia lineal a lo largo del túbulo. En el ciclo del epitelio seminífero humano se han podido definir seis estadios o asociaciones celulares en el ciclo del epitelio seminífero (fig. 22-13). Estos estadios no están tan claramente delineados como los de los roedores porque en el hombre las asociaciones celulares ocurren en parcelas irregulares que forman un patrón en mosaico.

La duración de la espermatogénesis en los seres humanos es de aproximadamente 74 días.

Después de la inyección de un pulso de timidina tritiada, se puede seguir una generación celular específica mediante biopsias secuenciales de los túbulos seminíferos. De esta manera es posible determinar el tiempo que necesitan las células marcadas para pasar por los diversos estadios. En cualquier sitio y momento dados puede haber varias generaciones de células en desarrollo en el espesor del epitelio seminífero, lo cual produce las asociaciones celulares características. Estudios autorradiográficoss han permitido comprobar que la duración del **ciclo del epitelio seminífero** es constante y que tarda

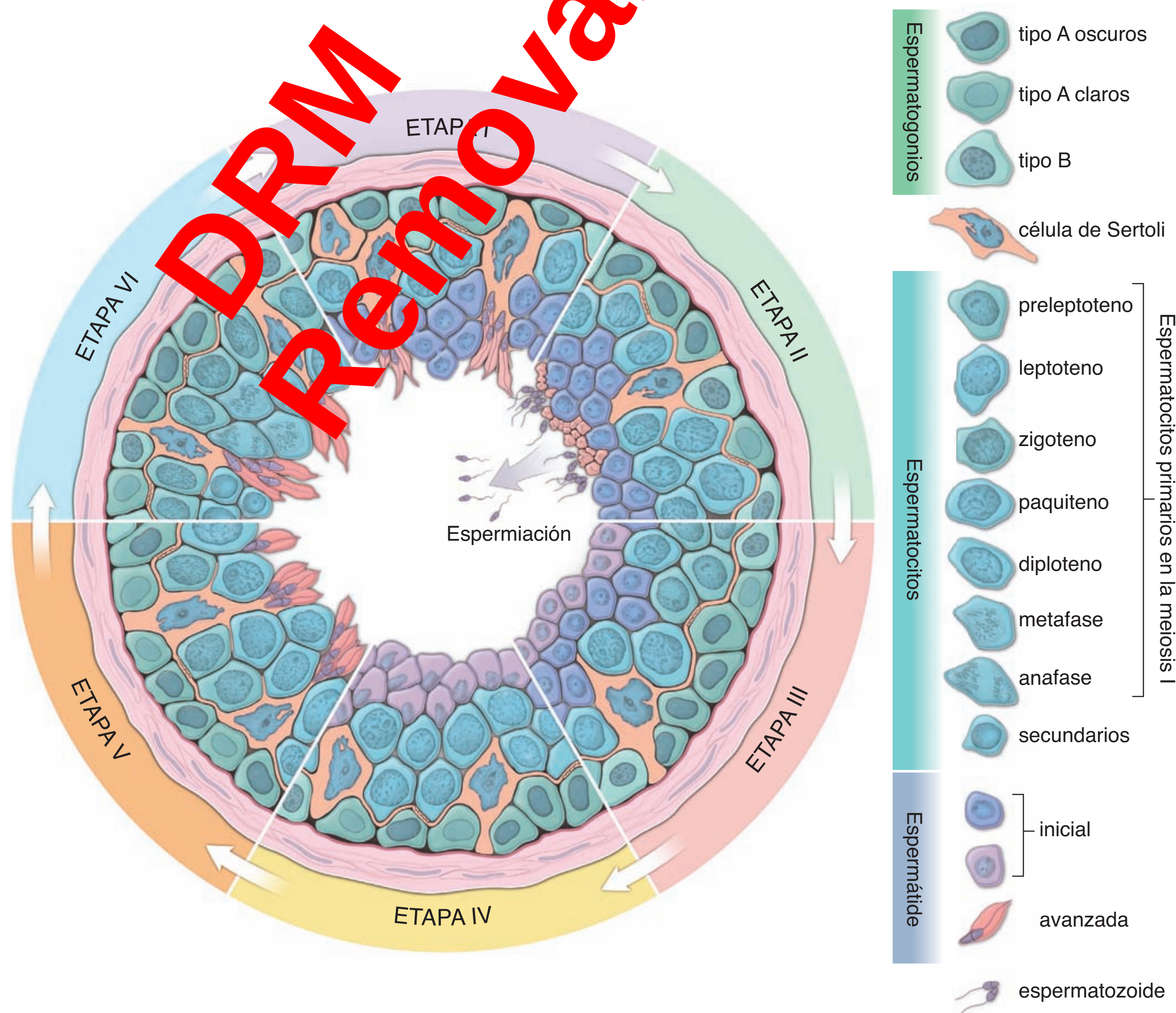


FIGURA 22-13 ▲ Dibujo esquemático de las etapas del epitelio seminífero en el ser humano. Este diagrama muestra cada una de las seis asociaciones celulares reconocibles (etapas) que ocurren en el ciclo del epitelio seminífero en seres humanos. Estas etapas de la espermatogénesis están artificialmente definidas de acuerdo con los cambios observados en las espermátides durante los distintos pasos de diferenciación. En 1952, un estudio de Leblond y Clermont describió por primera vez seis etapas del epitelio seminífero, desde entonces, fueron adoptadas por la mayoría de los investigadores. Las etapas se escriben con los números romanos del I al VI. (Las asociaciones celulares ilustradas en esta figura se basan en "*The cycle of the seminiferous Epithelium in man*", de Clermont Y. Am J Anat 1963;112:35-51.)

alrededor de 16 días en los seres humanos. Y harían falta más o menos 4,6 ciclos (cada uno de 16 días de duración) o **unos 74 días** para que un espermatogonio derivado de un citoblasto completara el proceso de la espermatogénesis. Luego se necesitarían alrededor de **12 días** más para que el espermatozoide **atravesara el epidídimo**. En el testículo humano se producen aproximadamente 300 millones de espermatozoides por día. La duración del ciclo y el tiempo necesario para la espermatogénesis son constantes y específicos de cada especie. Por consiguiente, en cualquier intervención farmacológica (p. ej., el tratamiento contra la infertilidad masculina), si se administra un fármaco que afecta las fases iniciales de la espermatogénesis, para ver los efectos de ese compuesto sobre la producción de los espermatozoides se necesita que transcurran aproximadamente **86 días.**

Ondas del epitelio seminífero

Como ya se señaló, el ciclo del epitelio seminífero describe los cambios que ocurren con el tiempo en cualquier sitio del túbulo. Además, la **onda del epitelio seminífero** describe la distribución de los patrones de asociación celular (**estadios espermatógenos**) en toda la longitud del túbulo. En roedores y otros mamíferos estudiados, incluso primates subhumanos cada estadio ocupa una longitud significativa del túbulo seminífero y los estadios parece que ocurren secuencialmente a todo lo largo del túbulo. En la rata hay alrededor de 12 ondas en cada túbulo. Un corte transversal del túbulo seminífero suele poner de manifiesto un solo patrón de asociaciones celulares. En el epitelio seminífero humano no hay ondas y la organización de los estadios espermatógenos a lo largo del túbulo seminífero es al azar. Cada patrón de asocia-

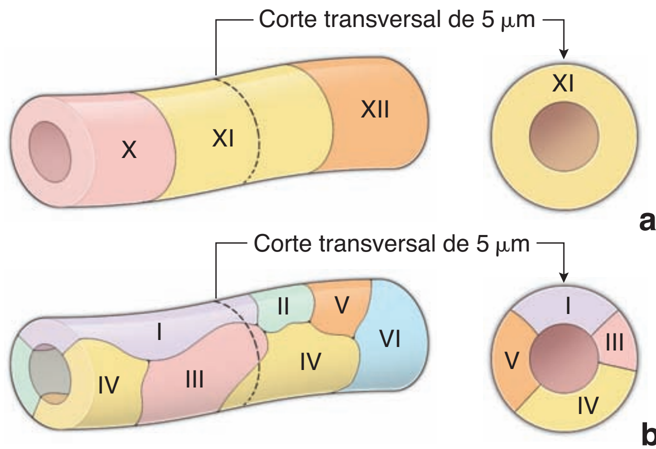


FIGURA 22-14 ▲ Diagrama de la organización del epitelio seminífero en seres humanos y otras especies. a. En ratones y otras especies de roedores, una asociación particular de células ocupa extensiones variables a lo largo del túbulo. Por lo tanto, en un corte transversal típico, sólo se observa una asociación celular. **b.** En los seres humanos, las asociaciones celulares ocurren en áreas irregulares a lo largo del túbulo, y por ende, un corte transversal muestra normalmente dos o más asociaciones celulares.

ciones celulares (estadio espermatógeno) tiene una **distribución en parcelas** en el epitelio de los túbulos seminíferos humanos (fig. 22-14). Estas parcelas o territorios no se extienden alrededor de la circunferencia del túbulo y tampoco están en secuencia. Por consiguiente, en un corte transversal de un túbulo seminífero humano pueden verse hasta seis estadios diferentes del ciclo distribuidos en cuñas, como las porciones de una torta, alrededor de la circunferencia del túbulo.

Células de Sertoli

Las células de Sertoli constituyen el verdadero epitelio del túbulo seminífero.

Las **células de Sertoli** (células sustentaculares) son células epiteliales cilíndricas altas que no se dividen y están apoyadas sobre la lámina basal multiestratificada gruesa del epitelio seminífero (fig. 22-15). Son las células de sostén para los espermatozoides en desarrollo que se adhieren a su superficie después de la meiosis. Las células de Sertoli contienen un REL extenso, un RER bien desarrollado y pilas o rimeros de laminillas anulares. Poseen muchas mitocondrias esferoidales y alargadas, un aparato de Golgi bien desarrollado y cantidades variables de lisosomas, inclusiones lipídicas, vesículas y gránulos de glucógeno.

El citoesqueleto de la célula de Sertoli es uno de los más elaborados y contiene:

- **microtúbulos**: son abundantes y están predominantemente orientados paralelos al eje longitudinal de la célula. A diferencia de lo que ocurre en muchas otras células, los microtúbulos están nucleados en la periferia de la célula de Sertoli y no en el centro organizador de microtúbulos (MTOC). Están todos orientados con su extremo negativo hacia el vértice y su extremo positivo hacia la base de la célula. Además de su función en el transporte vesicular, trabajos recientes indican que los microtúbulos y las proteínas motoras asociadas a los microtúbulos son responsables de reposicionar las espermátides alargadas incrustadas en el citoplasma de la célula de Sertoli.
- **filamentos intermedios**: son un componente principal del citoesqueleto de la célula de Sertoli y consisten principalmente en **vimetina** (proteínas tipo III del filamento intermedio). Forman una vaina perinuclear que rodea y separa el núcleo de otros orgánulos citoplasmáticos. Los filamentos intermedios se extienden desde la vaina perinuclear hasta las uniones similares al desmosoma entre las células de Sertoli contiguas y los hemidesmosomas.
- **filamentos de actina**: están concentrados debajo de la membrana plasmática cerca de las uniones intercelulares, Los filamentos de actina refuerzan y estabilizan las especializaciones de la unión intercelular de la membrana plasmática de la célula de Sertoli.

El núcleo eucromático de la célula de Sertoli, una característica de esta célula muy reactiva, suele ser ovoide o triangular y puede tener una escotadura profunda o más. Su forma y su ubicación varían. Puede ser aplanado y estar en la porción

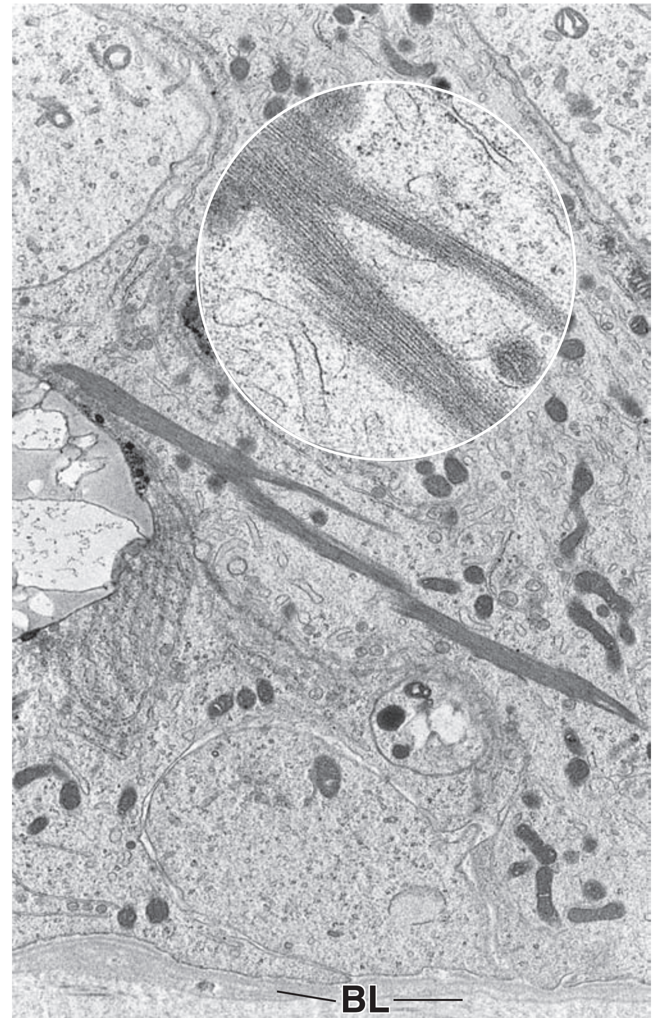


FIGURA 22-15 ▲ Fotomicrografía electrónica de una célula de Sertoli humana. Esta fotomicrografía electrónica muestra los cuerpos de inclusión cristaloides característicos (cristaloides de Charcot-Bottcher) en el citoplasma basal de la célula de Sertoli. Para facilitar la orientación se señala la lámina basal (*BL*). 9 000 ×. **Recuadro.** La ampliación permite ver los filamentos del cristaloide. 27 000 × (gentileza del Dr. Don F. Cameron).

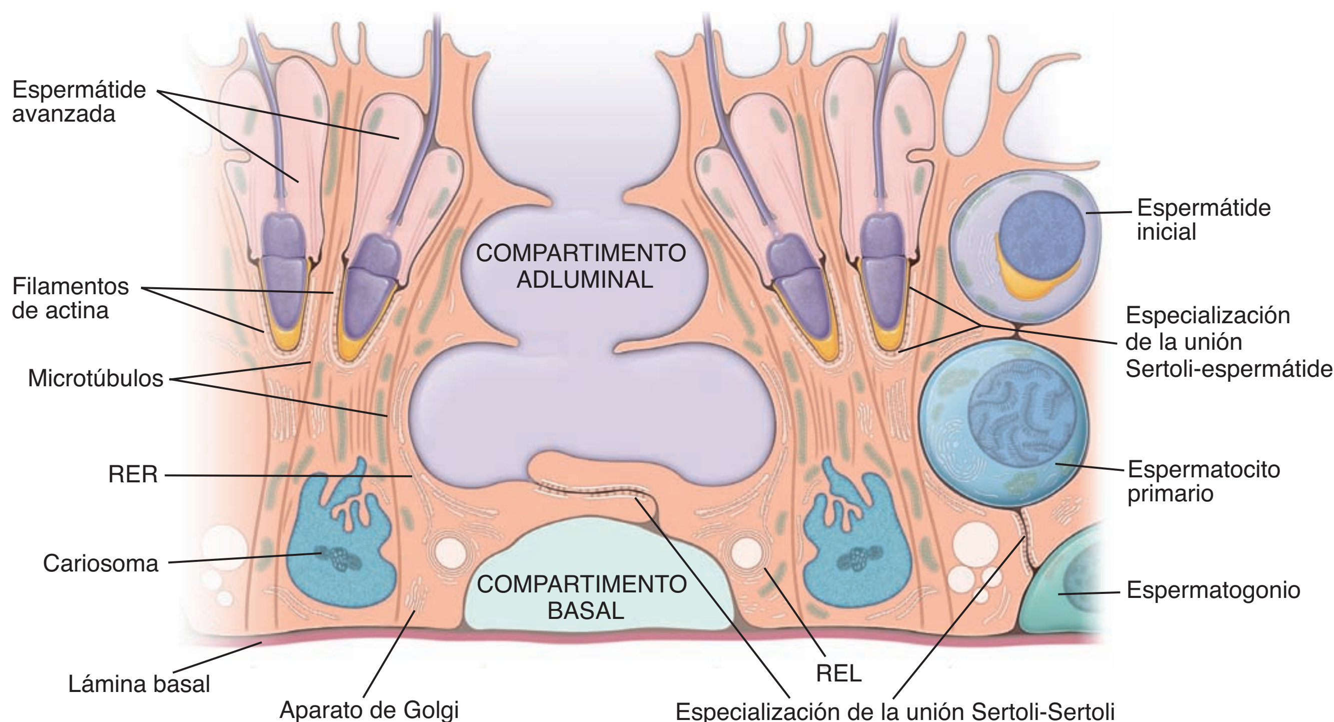


FIGURA 22-16 ▲ **Dibujo esquemático de la célula de Sertoli y su relación con las células espermatógenas contiguas.** Este dibujo muestra la especialización de la unión célula de Sertoli-célula de Sertoli entre células de Sertoli contiguas y la especialización de la unión célula de Sertoli-espermátide entre la célula de Sertoli y las espermátides avanzadas. El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli es un dispositivo de adhesión que incluye una unión hermética que contribuye a la barrera hematotesticular. La especialización de la unión entre la célula de Sertoli y las espermátides avanzadas que reside en recesos profundos dentro del citoplasma apical es sólo un dispositivo de unión. Las evaginaciones laterales de las células de Sertoli se extienden sobre la superficie de los espermatocitos y espermátides. Obsérvese las características ultraestructurales de la célula de Sertoli, que incluyen las colecciones ordenadas de microtúbulos y la forma característica de los núcleos y su cariosoma. (Reimpreso con autorización de Bloom W, Fawcett DW. *A Textbook of Histology*. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

basal de la célula cerca de la membrana celular basal y ser paralelo a ella o puede tener forma triangular u ovoide y estar cerca o a cierta distancia de la base de la célula. En algunas especies, el núcleo de la célula de Sertoli contiene una estructura tripartita singular que consiste en un nucléolo provisto de ARN flanqueado por un par de corpúsculos provistos de ADN llamados **cariosomas** (fig. 22-16).

En el citoplasma basal de las células de Sertoli humanas hay **cuerpos de inclusión** característicos **(cristaloides de Charcot-Böttcher)**. Estos cristaloides fusiformes delgados miden de 10 μm a 25 μm de longitud por 1 μm de ancho y son visibles en los preparados histológicos de rutina. En la microscopia electrónica de transmisión, se resuelven como haces de filamentos rectos densos, de 15 nm de diámetro, poco ordenados y paralelos o convergentes (v. fig. 22-15) Su composición química y su función se desconocen; sin embargo, estudios recientes han permitido detectar una acumulación de proteínas receptoras de lipoproteínas (CLA-1). Esto indica que los cuerpos de inclusión participarían en el transporte de lípidos y en su utilización por las células de Sertoli.

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli consiste en una combinación estructuralmente singular de especializaciones de la membrana y el citoplasma.

Las células de Sertoli se unen entre sí por un **complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli** poco común (fig. 22-17). Este complejo se caracteriza, en parte, por una unión excesivamente hermética (*zonula occludens*) que incluye más de 50 líneas de fusión paralelas en las membranas contiguas. Además, existen dos componentes citoplasmáticos que caracterizan este complejo de unión singular:

- Una **cisterna aplanada del REL** es paralela a la membrana plasmática en la región de la unión en cada célula.
- **haces de filamentos de actina**, compactados de manera hexagonal, están interpuestos entre las cisternas del REL y las membranas plasmáticas.

Un complejo de unión de aspecto similar aparece en la célula de Sertoli en el sitio donde están adheridas las espermátides. Sin embargo, aquí no hay una unión hermética y la espermátide no tiene cisternas de REL aplanadas ni haces de filamentos de actina (v. fig. 22-16 y 22-17). Otras especializaciones de unión de las células de Sertoli son las uniones de hendidura (nexos) que hay entre las mismas células de Sertoli, las uniones de tipo desmosómico que hay entre las células de Sertoli y las células espermatógenas iniciales y los hemidesmosomas en la interfaz célula de Sertoli-lámina basal.

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli divide el epitelio seminífero en un compartimento basal y un compartimento adluminal que separa el desarrollo y la diferenciación de la célula germinativa posmeiótica de la circulación sistémica.

Las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli establecen dos compartimentos epiteliales; un compartimento epitelial basal y un compartimento adluminal (v. fig. 22-16). Los es-

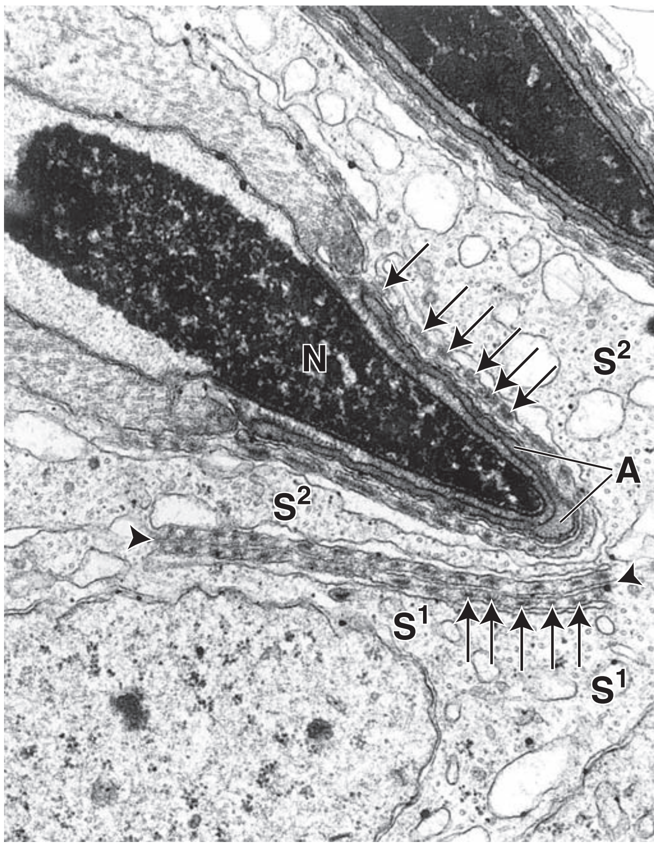


FIGURA 22-17 ▲ Fotomicrografía electrónica de las uniones de las células de Sertoli. Esta fotomicrografía electrónica muestra un complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli y, muy cerca, una especialización de unión célula de Sertoli-espermátide. La condensación y forma del núcleo (*N*) de la espermátide están en una fase muy avanzadas. El acrosoma (A) de la espermátide aparece como una silueta con forma de V y, en asociación estrecha con él, se halla la especialización de la unión con la célula de Sertoli caracterizada por haces de microfilamentos que aparecen en corte transversal (*flechas*). La silueta del retículo endoplásmico asociada está justo contigua a los haces de microfilamentos. La unión célula de Sertoli-célula de Sertoli está por debajo y vincula una célula de Sertoli (S^1) con la célula de Sertoli (S^2) contigua. Las *puntas de flecha* indican los límites de la unión. Obsérvese que aquí la unión posee los mismos elementos (los haces de microfilamentos (*flechas*) y una silueta del retículo endoplásmico) que los de la especialización de la unión célula de Sertoli-espermátide. Con este aumento no puede verse la unión hermética asociada al complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli. 30 000 ×.

permatogonios y los espermatocitos primarios iniciales están restringidos en el compartimento basal (es decir, entre las uniones célula de Sertoli-célula de Sertoli y la lámina basal). Los espermatocitos más maduros y las espermátides están restringidos en el lado adluminal de la unión célula de Sertoli-célula de Sertoli. Los **espermatocitos iniciales** producidos por división mitótica de los espermatogonios tipo B **deben atravesar el complejo de unión** para desplazarse desde el compartimento basal hacia el compartimento adluminal. Este movimiento ocurre mediante la formación de un complejo de unión nuevo entre las evaginaciones de las células de Sertoli que se extienden debajo de los espermatocitos de producción reciente, seguida por la degradación de la unión que está por encima. Así, en la diferenciación de las células espermatógenas, los procesos de la meiosis y la espermiogénesis ocurren en el compartimento adluminal.

En ambos compartimentos las células espermatógenas están rodeadas por las evaginaciones complejas de las células de Sertoli. A causa de la relación estrecha poco habitual entre las células de Sertoli y las células espermatoógenas en diferenciación, se ha propuesto que las células de Sertoli actúan como "nodrizas" o células de sostén (es decir, que intervienen en el intercambio de sustratos y desechos metabólicos entre las células espermatógenas en desarrollo y el sistema circulatorio).

Además, las células de Sertoli fagocitan y degradan los cuerpos residuales formados en la última etapa de la espermiogénesis. También fagocitan cualquier célula espermatógena que no se diferencia por completo.

El complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli forma la barrera hematotesticular.

Además de la compartimentación física que se acaba de describir, el complejo de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli también crea una barrera de permeabilidad llamada **barrera hematotesticular**. Esta barrera es indispensable para crear una compartimentación fisiológica dentro del epitelio seminífero en lo que se refiere a la composición de iones, aminoácidos, hidratos de carbono y proteínas. Por consiguiente, la composición del líquido en los túbulos seminíferos y las vías espermáticas difiere considerablemente de la composición del plasma sanguíneo y de la linfa testicular.

CUADRO 22–3 Correlación clínica: antígenos específicos de los espermatozoides y la respuesta inmunitaria

Dos hechos básicos están bien establecidos acerca de la importancia inmunitaria de la **barrera hematotesticular**:

- Los espermatozoides y las células espermatógenas poseen moléculas que son exclusivas de estas células y son reconocidas como "extrañas" (no propias) por el sistema inmunitario.
- Lo espermatozoides se producen recién en la pubertad, mucho después de que la persona se ha vuelto inmunocompetente (es decir, capaz de reconocer moléculas extrañas y producir anticuerpos contra ellas).

Si las células espermatógenas y los espermatozoides no permanecen aislados, el organismo produce en consecuencia anticuerpos específicos contra estas células. Una respuesta inmunitaria de este tipo ocurre a veces después de la **vasectomía** y en algunos casos de **infertilidad**. Después de la vasectomía se producen anticuerpos antiespermatozoide específicos conforme las células del sistema inmunitario son expuestas a los espermatozoides que puedan filtrarse desde el conducto deferente seccionado. Así, los espermatozoides ya no están aislados del sistema inmunitario dentro del sistema genital. En algunos casos de infertilidad, se han encontrado en el semen anticuerpos antiespermatozoide específicos. Estos anticuerpos causan la aglutinación de los espermatozoides, lo cual impide su movimiento y su interacción con el óvulo.

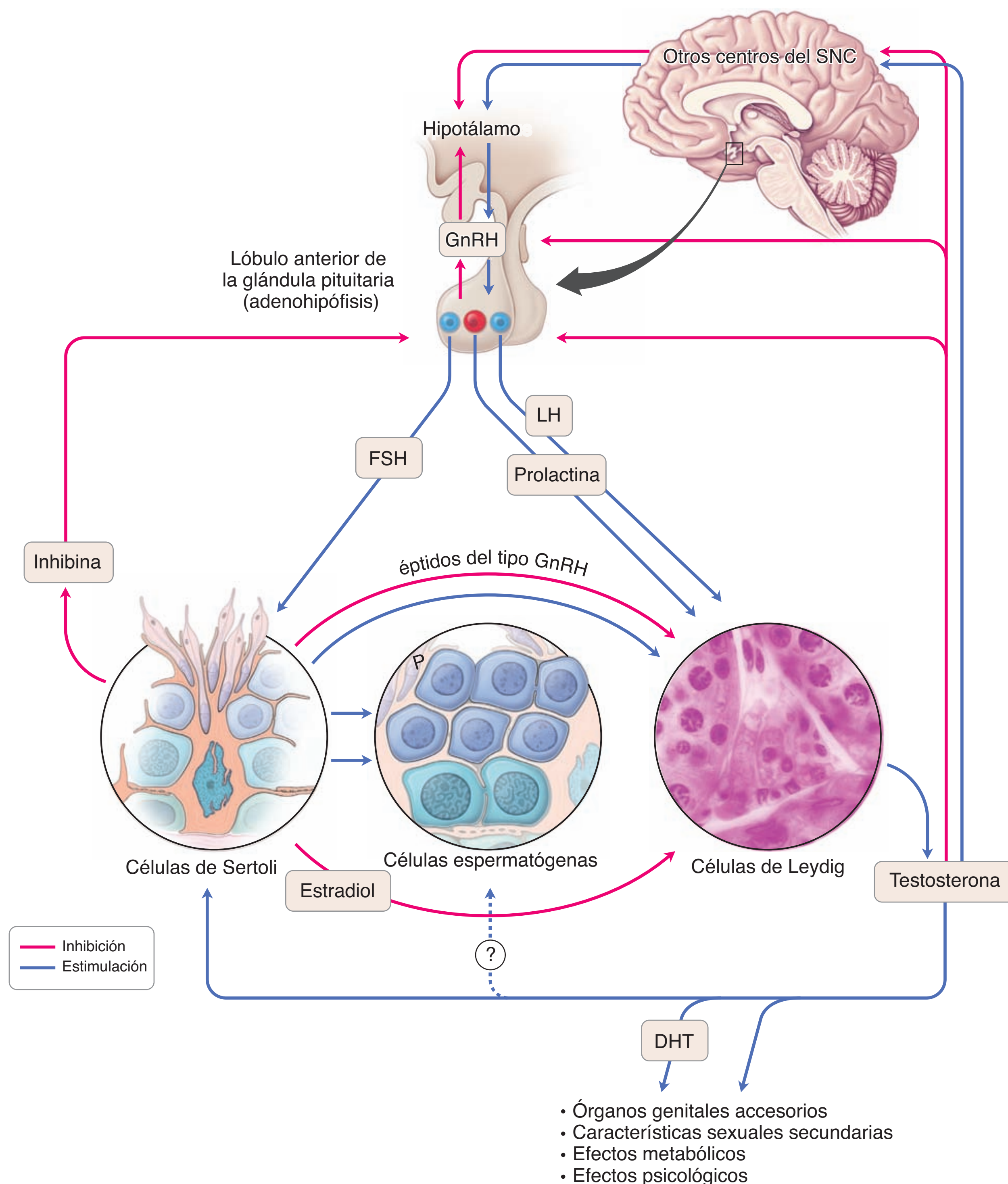


FIGURA 22-18 ▲ **Diagrama de la regulación hormonal de la función reproductora masculina.** Las *flechas azules* indican la acción estimuladora sobre el sistema; las *flechas rojas* indican el retrocontrol inhibidor. Véase el texto para obtener una explicación detallada. DHT, dihidrotestosterona; FSH, hormona folículo estimulante; GnRH, hormona que libera gonadotrofina; LH, hormona luteinizante.

Las proteínas plasmáticas y los anticuerpos circulantes se excluyen de la luz de los túbulos seminíferos. Los productos de secreción exocrinos de las células de Sertoli, en particular la **proteína fijadora de andrógenos (ABP)** de 90 kDa, que tiene una gran afinidad de unión a la testosterona y la DHT, están muy concentrados en la luz de los túbulos seminíferos y mantienen una concentración elevada de testosterona, lo cual provee un microambiente favorable para las células espermatógenas en diferenciación.

Más importante aún, la barrera hematotesticular aísla las células germinativas haploides (espermatocitos secundarios, espermátides y espermatozoides), que son genéticamente diferentes y por ende antigénicas, del sistema inmunitario del varón adulto. Los antígenos producidos por los espermato-

zoides, o específicos de estos, están impedidos de alcanzar la circulación sistémica. A la inversa, las γ-globulinas y los anticuerpos antiespermatozoide específicos que tienen algunas personas están impedidos de alcanzar las células espermatógenas en desarrollo dentro de los túbulos seminíferos (cuadro 22-3). En consecuencia, la **barrera hematotesticular** cumple un papel fundamental en el aislamiento de las células espermatógenas del sistema inmunitario.

Las células de Sertoli tienen funciones secretoras exocrina y endocrina.

Además de secretar líquido que facilita el paso de los espermatozoides en maduración a lo largo de los túbulos seminíferos hacia los conductos intratesticulares, las **células de Sertoli** producen factores críticos necesarios para la progresión exitosa de los espermatogonios hasta convertirse en espermatozoides. Secretan la **proteína fijadora de andrógenos (ABP)** de 90 kDa. La ABP concentra testosterona en el compartimento adluminal del túbulo seminífero, donde altas concentraciones de testosterona son esenciales para la maduración normal del espermatozoide en desarrollo.

En las células de Sertoli hay receptores de FSH (hormona foliculoestimulante) y testosterona; en consecuencia, su función secretora es regulada tanto por la FSH como por la testosterona (fig. 22-18). Las células de Sertoli también secretan varias sustancias endocrinas como la **inhibina**, una hormona glucoproteica de 32 kDa que participa en el circuito de retrocontrol que inhibe la liberación de FSH desde el lóbulo anterior de la hipófisis. Además, las células de Sertoli también sintetizan el **activador del plasminógeno**, que convierte el plasminógeno en plasmina, una enzima proteolítica activa, **transferrina** (una proteína transportadora de hierro) y **ceruloplasmina** (una proteína transportadora de cobre) Asimismo, las células de Sertoli secretan otras glucoproteínas que actúan como factores de crecimiento o factores paracrinos, como el factor inhibidor mülleriano (MIF), el factor de células madre (SCF) y el factor neurotrófico derivado de la línea celular neuróglica (GDNF).



CONDUCTOS INTRATESTICULARES

Al final de cada túbulo seminífero hay una transición brusca hacia los **túbulos rectos** o tubuli recti. Este segmento terminal corto del túbulo seminífero está tapizado sólo por células de Sertoli (lámina 87, pág. 886). Cerca de su terminación, los túbulos rectos se estrechan y su revestimiento epitelial cambia a simple cúbico.

Los túbulos rectos desembocan en la **red testicular**, una serie compleja de conductos anastomosados dentro del tejido conjuntivo muy vascularizado del mediastino testicular (fig. 22-19). Los conductos de la red testicular están revestidos por un epitelio simple cúbico o cilíndrico bajo. Sus células poseen un solo cilio apical y relativamente pocas microvellosidades apicales cortas.

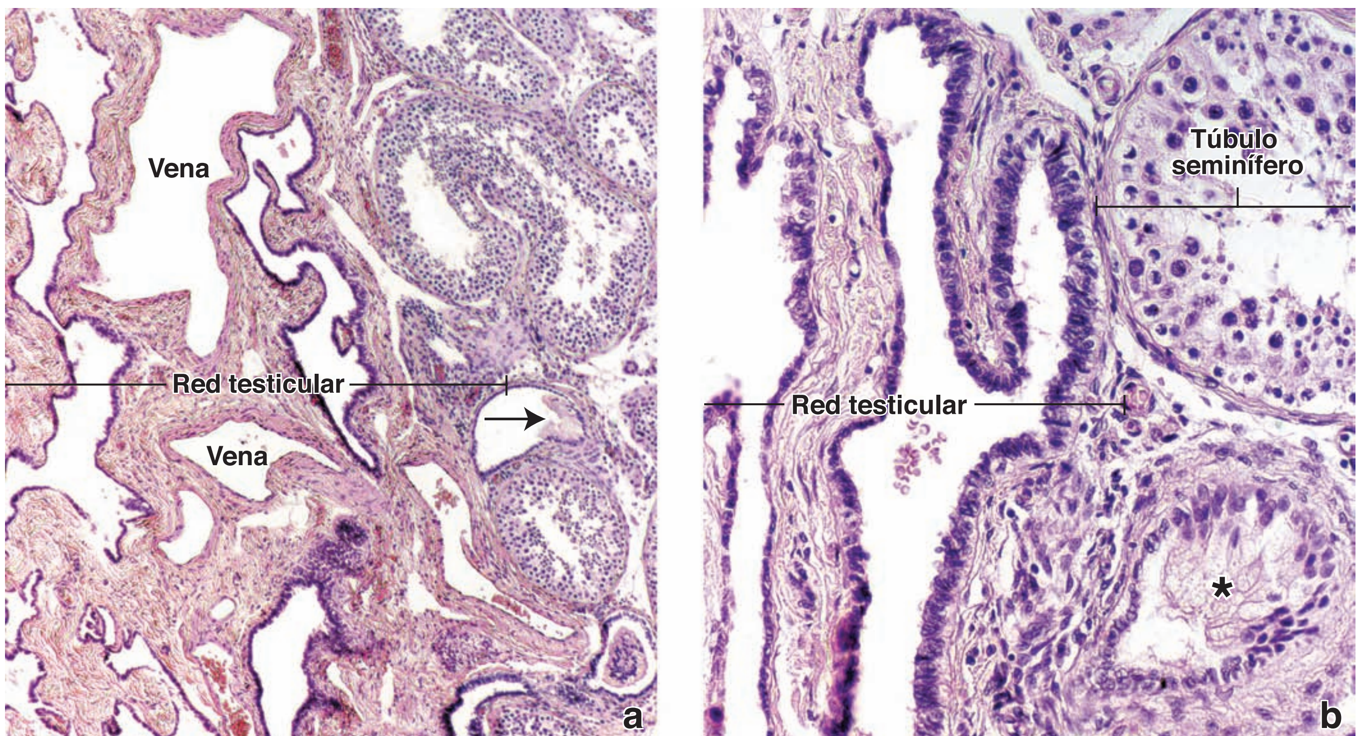


FIGURA 22-19 ▲ Fotomicrografía de testículo humano. a. Este corte teñido con H&E incluye una parte del mediastino testicular. A la *derecha* aparecen túbulos seminíferos y a la *izquierda* los conductos anastomosados de la red testicular. La *flecha* señala la terminación de un túbulo recto cuya superficie adluminal está tapizada sólo por células de Sertoli. En este sitio el contenido del túbulo se introduce en la red testicular, cuyos conductos tienen un epitelio simple cúbico. 70 ×. **b.** En esta imagen con más aumento de un corte apenas más profundo de la misma muestra, se ve la red testicular (*a la izquierda*), un túbulo seminífero seccionado en sentido transversal (*arriba, a la derecha*) y la terminación de un túbulo recto (*asterisco*) en su desembocadura en la red testicular. Obsérvese el cambio brusco del revestimiento epitelial en este sitio. Como ya se mencionó, el epitelio de la red testicular es simple cúbico. 275 ×.

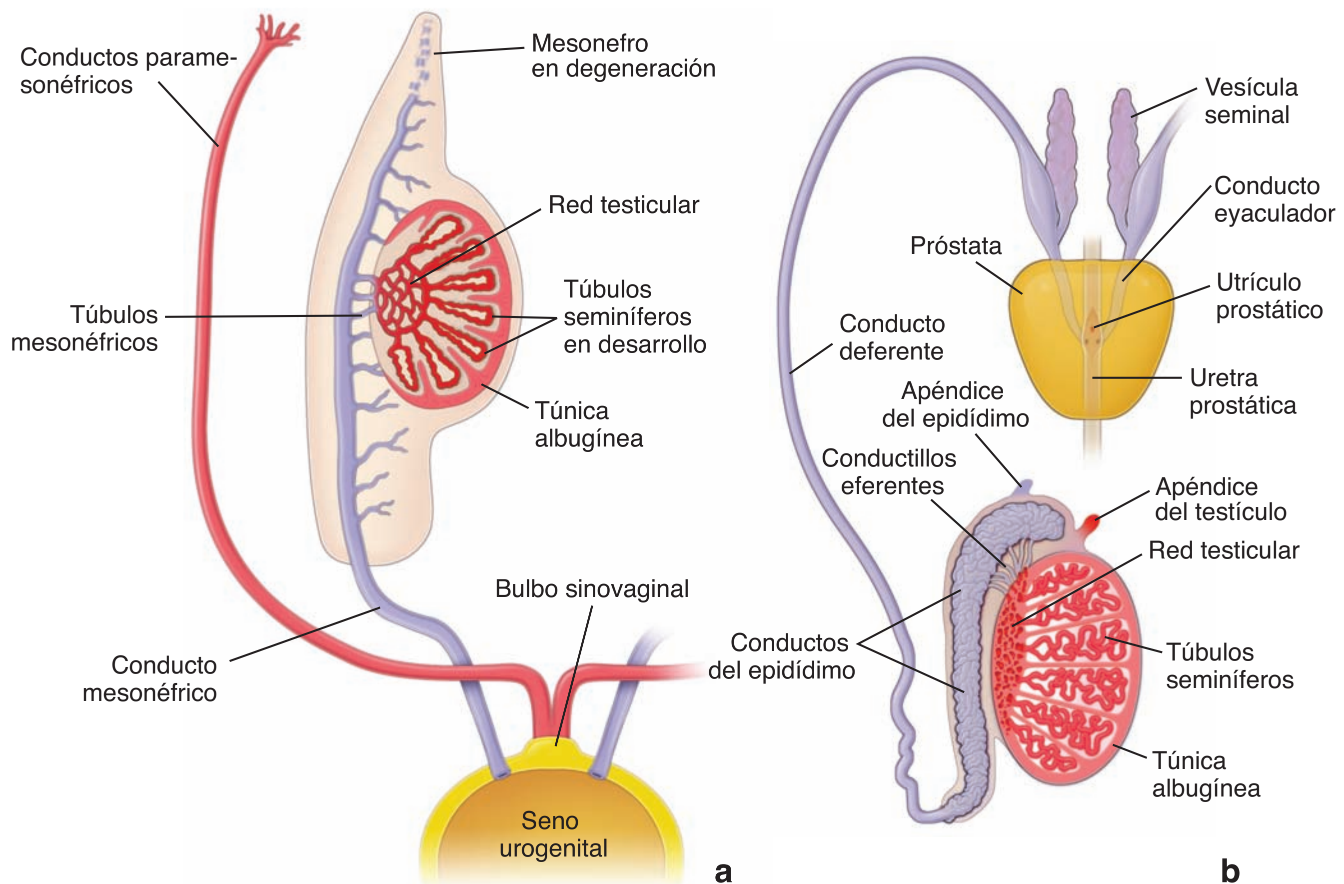
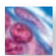


FIGURA 22-20 ▲ Diagrama esquemático del desarrollo de los conductos intratesticulares y de la vía espermática. a. Este diagrama muestra el testículo en la séptima semana del desarrollo antes de su descenso hacia el saco escrotal. Obsérvese que el conducto mesonéfrico y sus túbulos dan origen a la vía espermática del testículo en desarrollo. **b.** Corte sagital de un testículo desarrollado por completo en su ubicación dentro del escroto. Obsérvese que la vesícula seminal, los conductos eyaculadores, el conducto deferente y el epidídimo derivan del conducto mesonéfrico. Los conductillos eferentes derivan de los túbulos mesonéfricos. Los túbulos seminíferos, los túbulos rectos y la red testicular derivan de las gónadas indiferentes. La próstata deriva de las múltiples extensiones que se originan de la uretra pélvica (un derivado del seno urogenital).



VIAS ESPERMÁTICAS

Las vías espermáticas derivan del conducto mesonéfrico (de Wolff) y de los túbulos excretores mesonéfricos.

El desarrollo inicial de las células de Leydig y el comienzo de la secreción de testosterona estimulan el conducto mesonéfrico (de Wolff) para que se diferencie en la vía espermática del testículo en desarrollo (fig. 22-20). La porción del conducto mesonéfrico contigua al testículo en desarrollo adquiere un trayecto contorneado y se diferencia en el **conducto del epidídimo**. Además, una cierta cantidad (aproximadamente 20) de los túbulos excretores mesonéfricos restantes en esta región entra en contacto con los cordones testiculares en desarrollo y por último se convierte en los **conductillos eferentes** (fig. 22-21 y lámina 88, pág. 888) que conectan la red testicular en formación con el conducto del epidídimo. La porción distal del conducto mesonéfrico adquiere una gruesa cubierta de músculo liso y se convierte en el **conducto deferente**. El extremo del conducto mesonéfrico distal da origen al **conducto eyaculador** y a las **vesículas seminales**.

Los conductillos eferentes están revestidos por un epitelio seudocilíndrico estratificado.

En el hombre, unos 20 **conductillos eferentes** conectan los conductos de la **red testicular** en el borde superior del mediastino testicular con la porción proximal del **conducto del epidídimo**. Conforme los conductillos eferentes abandonan el testículo, sufren un enrollamiento pronunciado y forman de 6 a 10 masas cónicas, los **conos eferentes (*coni vasculosi*)**, cuyas bases son parte de la cabeza del epidídimo. Los conos eferentes de unos 10 mm de largo contienen conductos muy contorneados que miden de 15 cm a 20 cm de longitud. En la base de los conos los conductillos eferentes desembocan en un conducto único, el conducto del epidídimo (v. fig. 22-4).

Los conductillos eferentes están tapizados por un epitelio seudocilíndrico estratificado en el que hay cúmulos de células altas y bajas, lo cual le imparte a la superficie adluminal el aspecto de dientes de sierra (v. fig. 22-21). Dispersas entre las células cilíndricas hay algunas células basales que actúan como células madre epiteliales. Las células cilíndricas altas con ciliadas. Las células bajas no ciliadas poseen muchas microvellosidades e invaginaciones canaliculares de la superficie apical, así como una gran cantidad de vesículas pinocíticas, cuerpos densos limitados por membrana, lisosomas y otras estructuras citoplasmáticas asociadas con la actividad endocítica. La mayor parte del líquido secretado en los túbulos seminíferos se reabsorbe en los conductillos eferentes.

El primer sitio de la vía espermática en que aparece una **capa de músculo liso** es el inicio de los conductillos eferentes. Las células musculares lisas forman una capa de varias células de es-

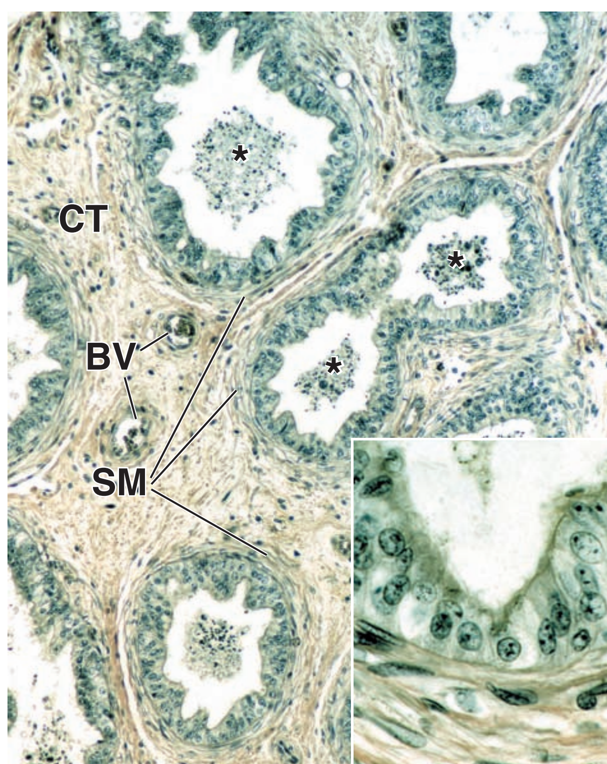


FIGURA 22-21 ▲ **Fotomicrografía de los conductillos eferentes.** La muestra de esta fotomicrografía se tiñó con ácido pícrico y hematoxilina para ver mejor los componentes epiteliales de los conductillos eferentes, que están revestidos por un epitelio seudocilíndrico estratificado. La superficie adluminal tiene un aspecto irregular y ondulado a causa de la alternancia de grupos de células cilíndricas altas y grupos de células cúbicas. Cada conductillo está rodeado por varias capas de células musculares lisas (SM) con disposición circular. En la luz de los conductillos hay espermatozoides aglomerados (asteriscos). La estroma está formada por tejido conjuntivo (CT) que contiene vasos sanguíneos (BV) de tamaños diversos. 120×. **Recuadro.** En esta imagen con más aumento del epitelio seudoestratificado se observan células cilíndricas y cúbicas con pocos cilios. 500×.

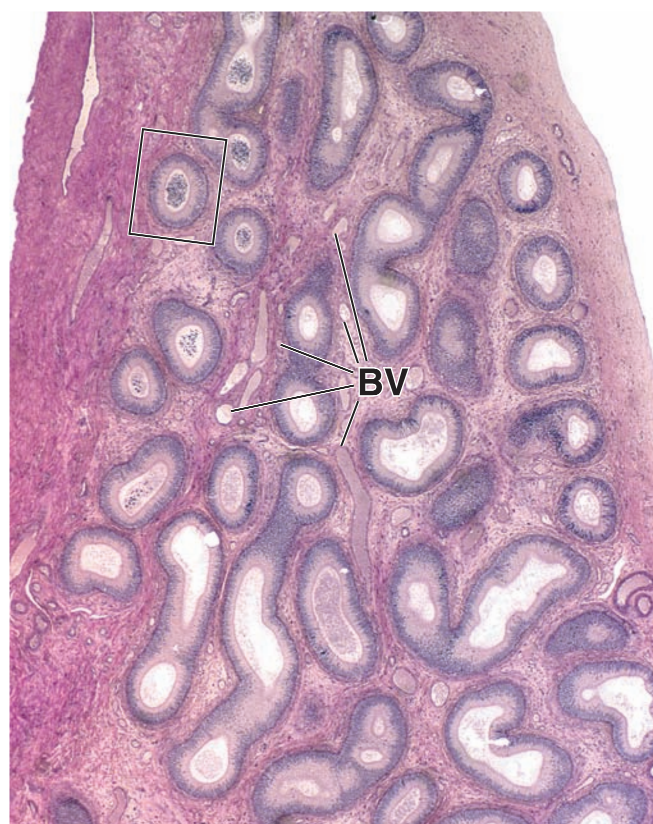


FIGURA 22-22 ▲ **Fotomicrografía del epidídimo humano.** Esta fotomicrografía de un corte teñido con H&E muestra el epidídimo que es muy tortuoso. Un reflejo de su índole contorneada se ve en las variadas formas del conducto. En el tejido conjuntivo hay muchas siluetas de vasos sanguíneos (*BV*). Los vasos tienen la tendencia a seguir el conducto; éstos también exhiben formas diversas en los cortes. El corte del conducto que se ve en el *rectángulo* se muestra con más aumento en la figura 22-23. 30×.

pesor en la que éstas se disponen en forma de una vaina circular en la pared del conductillo. Entremezcladas con las células musculares hay fibras elásticas. El transporte de los espermatozoides en los conductillos eferentes se realiza en gran medida por la acción ciliar y la contracción de esta capa fibromuscular.

Epidídimo

El epidídimo es un órgano que contiene los conductillos eferentes y el conducto del epidídimo.

El **epidídimo** es una estructura con forma de semiluna que está apoyada sobre las superficies superior y posterior del testículo. Mide más o menos 7,5 cm de longitud y está compuesto por los **conductillos eferentes** y el **conducto del epidídimo**, junto con los vasos sanguíneos, el músculo liso y las cubiertas de tejido conjuntivo asociados (fig. 22-22 y lámina 88, pág. 888). El conducto del epidídimo es un tubo muy enrollado que mide de 4 m a 6 m de longitud. En el epidídimo se describe una **cabeza**, un **cuerpo** y una **cola** (v. fig. 22-4). Los conductillos eferentes ocupan la cabeza y el conducto del epidídimo ocupa el cuerpo y la cola. Los espermatozoides nuevos que entran en el epidídimo, provenientes del testículo, maduran durante su paso a lo largo del conducto del epidídimo, donde adquieren movilidad y la capacidad de fecundar un ovocito. Durante este proceso de maduración que depende de los andrógenos, la cabeza del espermatozoide se modifica por la adición del **factor discapacitante asociado con la superficie** que contiene glucoconjugados del líquido epididimario. Este proceso, denominado **discapacitación**, inhibe de manera reversible la capacidad fecundante del espermatozoide. Más tarde, el factor discapacitante asociado con la superficie se libera durante el proceso de **capacitación** que ocurre en el sistema genital femenino justo antes de la fecundación. Después de madurar en el epidídimo, los espermatozoides pueden transportar su contenido haploide de ADN hasta el óvulo y después de la capacitación pueden unirse a receptores de espermatozoides situados en la membrana pelúcida del óvulo. Esta unión desencadena la reacción acrosómica en la cual el espermatozoide utiliza las enzimas de su acrosoma para perforar la cubierta externa del ovocito.

Las células principales del epitelio seudoestratificado del epidídimo poseen estereocilios.

Al igual que la mayor parte de la vía espermática, el conducto del epidídimo también está revestido por un epitelio seudo-

cilíndrico estratificado (fig. 22-23). En general, contiene dos tipos celulares:

- **células principales**, cuya altura varía entre unos 80 µm en la cabeza del epidídimo y unos 40 µm en la cola. Desde la superficie apical de estas células se extienden hacia la luz muchas **microvellosidades** modificadas largas e irregulares que reciben el nombre de estereocilios (lámina 88, pág. 888). Los estereocilios varían en altura desde 25 µm en la cabeza hasta aproximadamente 10 µm en la cola.
- **células basales**, que son pequeñas células redondeadas que descansan sobre la lámina basal. Son células madre del epitelio del conducto.

Además, los **linfocitos que migran** llamados **células del halo** son frecuentes en los cortes histológicos. En condiciones normales, el epitelio del epidídimo es el segmento más proximal de la vía espermática en el que hay linfocitos.

Las células epididimarias tienen función tanto absortiva como secretora.

La mayor parte del líquido que no se reabsorbe en los conductillos eferentes se reabsorbe en la porción proximal del epidídimo. Las células epiteliales también fagocitan cualquier cuerpo residual que no haya sido eliminado por las células de Sertoli, así como los espermatozoides que se degeneran en el conducto. El citoplasma apical de las células principales posee muchas invaginaciones a la altura de la base de los estereocilios, junto con vesículas cubiertas, cuerpos multivesiculares y lisosomas (fig. 22-24).

Las células principales secretan glicerofosfocolina, ácido siálico y glucoproteínas que, además del glucocáliz y los esteroides, contribuyen a la **maduración de los espermatozoides**. Poseen una abundancia de cisternas del RER alrededor del núcleo de ubicación basal y un aparato de Golgi supranuclear de tamaño destacable. En el citoplasma apical también hay siluetas del REL y RER.

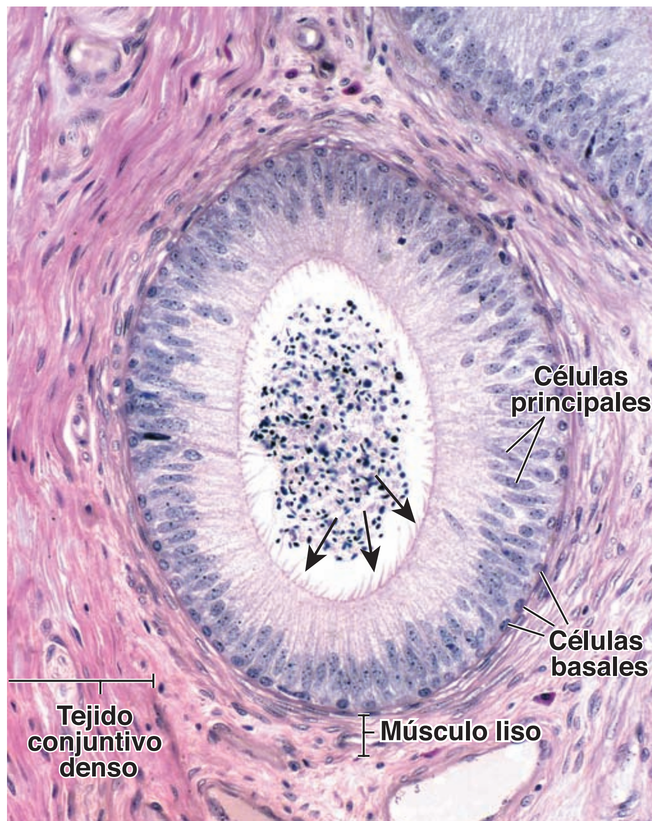


FIGURA 22-23 ▲ Fotomicrografía del conducto del epidídimo humano. Este aumento mayor de la región contenida en el *rectángulo* de la figura 22-22 permite ver los dos tipos celulares del epitelio epididimario: las células principales y las células basales. Desde la superficie apical de las células principales se extienden los estereocilios (*flechas*). Los núcleos de las células basales son más bien esféricos y están situados cerca de la membrana basal, mientras que los núcleos de las células principales son cilíndricos y se adaptan a la forma cilíndrica de la célula. Alrededor del epitelio del conducto hay una capa de células musculares lisas de disposición circular. La luz del conducto tiene espermatozoides en abundancia. 250×.

La cubierta de músculo liso del conducto del epidídimo gradualmente aumenta de espesor para adquirir tres capas en la cola.

En la cabeza del epidídimo y en la mayor parte del cuerpo, la cubierta muscular lisa consiste en una capa delgada de músculo liso circular que se parece a la de los conductillos eferentes. En la cola se une una capa longitudinal interna y otra externa. Estas tres capas luego se continúan con las tres capas musculares lisas del conducto deferente, que es el segmento que sigue en la vía espermática (lámina 89, pág. 890).

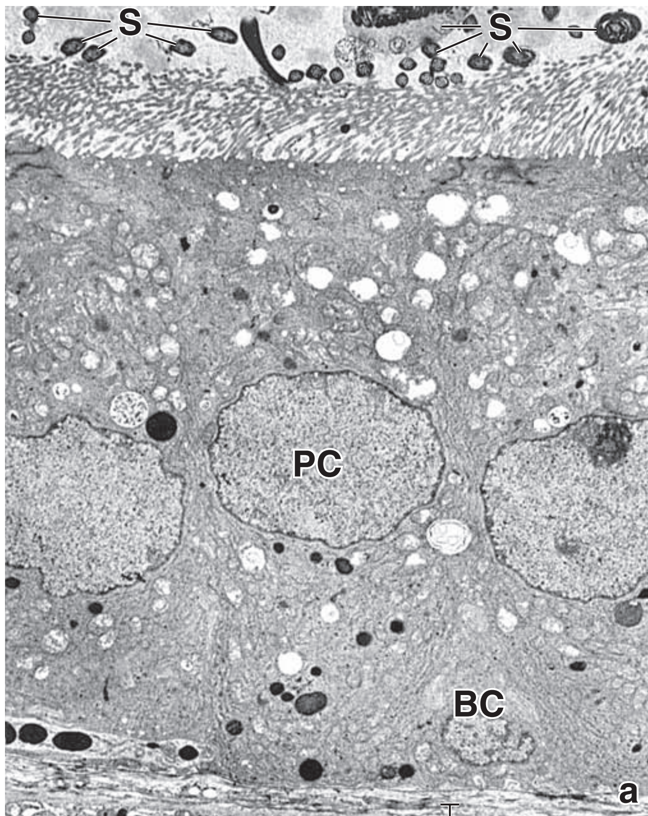
Estas diferencias morfológicas corren parejas con diferencias en la función del músculo liso. En la cabeza y en el cuerpo del epidídimo las contracciones peristálticas rítmicas espontáneas, sirven para mover los espermatozoides a lo largo del conducto. En la cola, que funciona como el reservorio principal de espermatozoides maduros, ocurren pocas contracciones peristálticas. Los espermatozoides maduros son impulsados hacia el conducto deferente por las contracciones intensas de las tres capas musculares lisas después de la estimulación nerviosa adecuada que se asocia con la eyaculación.

Conducto deferente

El conducto deferente es el segmento más largo de la vía espermática.

El **conducto deferente (*vas deferens*)**, es una continuación directa de la cola del epidídimo (v. fig. 22-1). Asciende a lo largo del borde posterior del testículo, cerca de los vasos y los nervios testiculares. Después se introduce en el abdomen como un componente del cordón espermático al atravesar el conducto inguinal. El cordón espermático contiene todas las estructuras que se dirigen hacia el testículo o provienen de él. Además del conducto deferente, el cordón espermático contiene la arteria testicular, arterias pequeñas para el conducto deferente y el músculo cremáster, el plexo pampiniforme, vasos linfáticos, fibras nerviosas simpáticas y la rama genital del nervio genitofemoral. Todas estas estructuras están rodeadas por fascias derivadas de la pared abdominal anterior. Después de abandonar el cordón espermático, el conducto deferente desciende en la pelvis hasta la altura de la vejiga, donde su extremo distal se dilata para formar la **ampolla del conducto deferente** que recibe el **conducto de la vesícula seminal** y continúa hasta la uretra a través de la próstata con el nombre de **conducto eyaculador**.

El conducto deferente está revestido por un epitelio seudocilíndrico estratificado que se parece mucho al del epidídimo (lámina 89, pág. 890). Las células cilíndricas altas



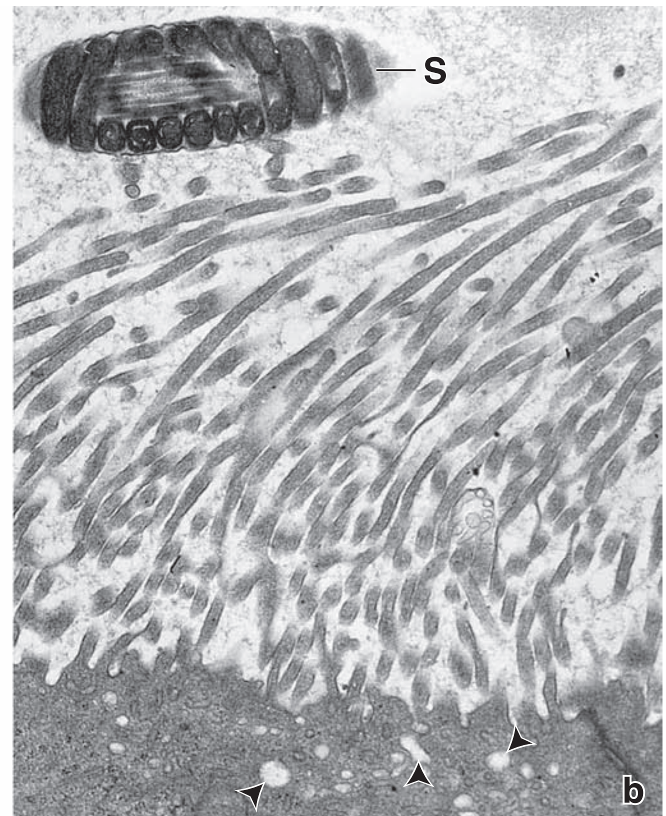
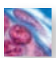


FIGURA 22-24 ▲ Fotomicrografía electrónica del epidídimo. a. Fotomicrografía electrónica del epitelio del epidídimo que muestra las células principales (*PC*) extendiéndose en la luz y una célula basal (*BC*) limitada a la porción basal del epitelio. En la luz aparecen siluetas de espermatozoides (*S*). El citoplasma apical de las células principales emite una gran cantidad de microvellosidades largas (estereocilios). 3 000 ×. **b.** Superficie apical de la célula epitelial con sus microvellosidades largas y abundantes (estereocilios). En la luz se destaca la pieza intermedia de un espermatozoide (*S*). Las siluetas circulares claras pequeñas (*puntas de flechas*) corresponden a vesículas endocíticas. 13 000 ×.

también poseen estereocilios largos que se extienden dentro de la luz. Las células basales redondeadas se localizan sobre la lámina basal. Pero a diferencia de lo que ocurre en el epidídimo, la luz del conducto no es lisa. En los cortes histológicos (fig. 22-25) la mucosa parece tener pliegues longitudinales profundos en la mayor parte de su longitud, probablemente a causa de la contracción de la gruesa cubierta muscular del conducto (1 mm a 1,5 mm) durante la fijación.

La mucosa de la ampolla del conducto deferente tiene pliegues ramificados más altos que con frecuencia muestran divertículos glandulares. La cubierta muscular que rodea la ampolla es más delgada que la del resto del conducto deferente y las capas longitudinales desaparecen cerca del origen del conducto eyaculador. El epitelio de la ampolla y del conducto eyaculador parece tener una función secretora. Las células poseen una gran cantidad de gránulos de pigmento amarillo. La pared del conducto eyaculador carece de pared muscular propia; el tejido fibromuscular de la próstata actúa como sustituto.



GLANDULAS SEXUALES ACCESORIAS

Las dos vesículas seminales segregan un líquido con fructosa abundante.

Las **vesículas seminales** son un par de glándulas tubulares, alargadas y muy tortuosas, ubicadas en la pared posterior de la vejiga urinaria paralela a la ampolla de los conductos deferentes. Un conducto excretor corto que parte de cada vesícula seminal se combina con la ampolla del conducto deferente para formar el **conducto eyaculador**. Las vesículas seminales se desarrollan como evaginaciones de los conductos mesonéfricos (de Wolff) en la región de la ampolla futura. La pared de las vesículas seminales contiene una mucosa, una capa de músculo liso delgada y una cubierta fibrosa (fig. 22-26). La mucosa posee muchos pliegues primarios, secundarios y terciarios que aumentan la extensión de la superficie secretora (lámina 91, pág. 894). No obstante, todas las cavidades irregulares así formadas están en comunicación con la luz.

El epitelio seudocilíndrico estratificado contiene células cilíndricas altas no ciliadas y células redondeadas bajas que están apoyadas sobre la lámina basal. Las células bajas parecen idénticas a las del resto de la vía espermática. Son las células madre de los que derivan las células cilíndricas. Las células cilíndricas exhiben la morfología de las células secretoras de proteínas, con un RER bien desarrollado y vesículas de secreción grandes en el citoplasma apical.

La **secreción de las vesículas seminales** es un material viscoso blanco amarillento. Contiene fructosa, que es el sustrato metabólico principal para los espermatozoides, junto con otros sacáridos simples, aminoácidos, ácido ascórbico y prostaglandinas. Si bien las prostaglandinas se aislaron inicialmente en la próstata (de ahí su nombre), en las vesículas seminales se sintetizan en gran cantidad. La contracción de la cubierta muscular lisa de las vesículas seminales durante la

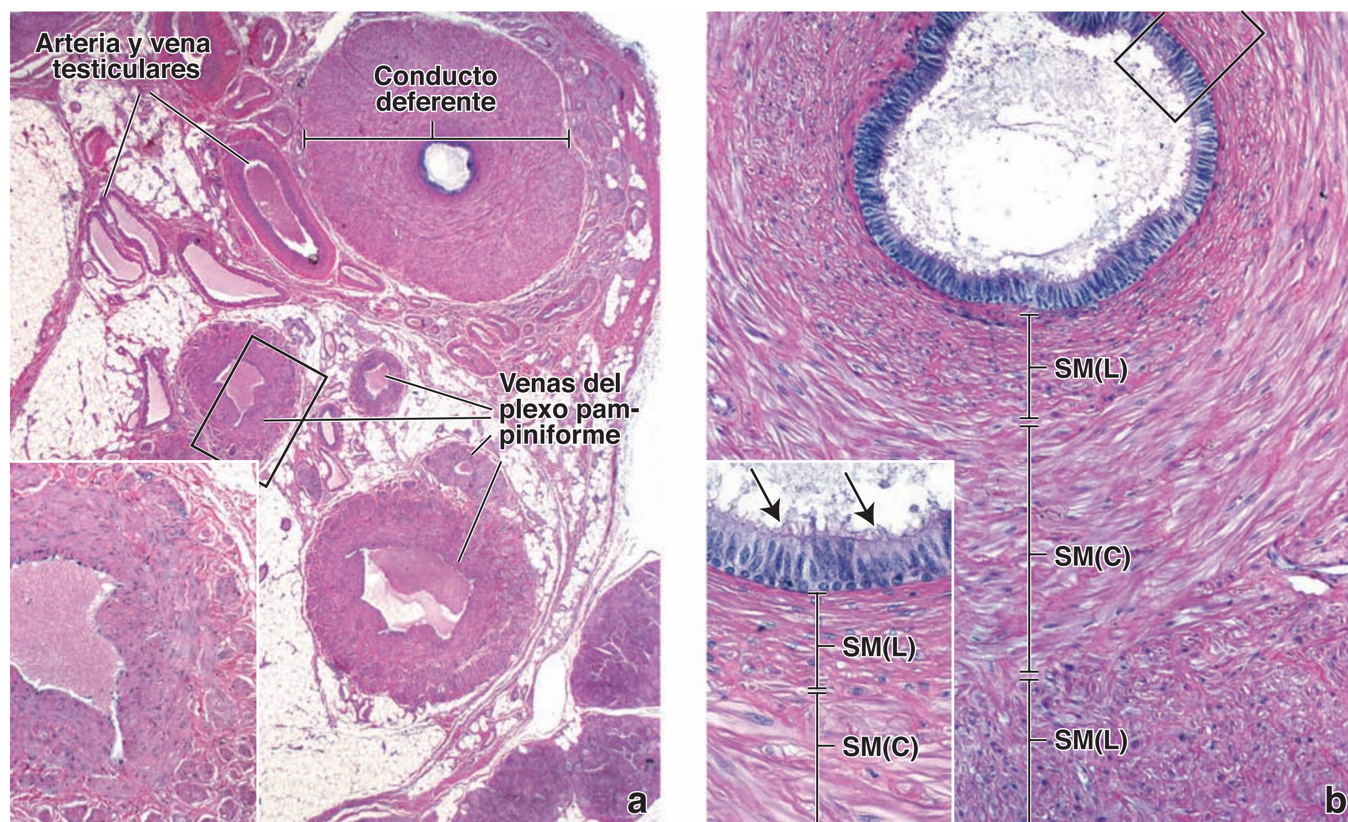


FIGURA 22-25 ▲ Fotomicrografía del cordón espermático humano. a. Esta fotomicrografía de poco aumento muestra un corte transversal del cordón espermático que contiene varias estructuras que incluyen el conducto deferente, la arteria y vena testicular que lo acompañan y las venas del plexo pampiniforme. 15 ×. **Recuadro.** Un mayor aumento de la vena pampiniforme. Obsérvese los haces de células musculares lisas longitudinales (en corte transversal) en la túnica adventicia y la túnica íntima. 55 ×. **b.** En este corte transversal del conducto deferente se ve la pared muscular gruesa organizada en tres diferentes capas de músculo liso: una longitudinal interna (*SM[L]*), una circular media (*SM[C]*) y otra longitudinal externa (*SM[L]*). 100 ×. **Recuadro.** Un mayor aumento permite ver el epitelio seudoestratificado que cubre los conductos deferentes. Las células principales altas tienen microvellosidades largas (estereocilios; *flechas*). Las células basales están situadas cerca de la membrana basal y contienen núcleos esferoidales. 215 ×.

eyaculación expulsa su secreción hacia los conductos eyaculadores y contribuye a evacuar los espermatozoides de la uretra. La función secretora y la morfología de las vesículas seminales están bajo el control de la testosterona.

PRÓSTATA

La próstata, la más grande de las glándulas sexuales accesorias, se divide en varias zonas morfológicas y funcionales.

La **próstata** es la **glándula sexual accesoria** más grande del sistema genital masculino. Su forma y su tamaño son comparables a los de una nuez. La función principal de la próstata consiste en secretar un líquido claro, levemente alcalino (pH 7,29) que contribuye a la composición del semen. La glándula está ubicada en la pelvis, debajo de la vejiga donde rodea el segmento prostático de la uretra. Está compuesta por 30 a 50 glándulas túbuloalveolares dispuestas en tres capas concéntricas: una **capa mucosa** interna, una capa submucosa intermedia y una capa periférica que contiene las glándulas prostáticas principales (fig. 22-27). Las glándulas de la capa mucosa segregan directamente hacia la uretra; las otras dos capas poseen conductos que desembocan en los senos prostáticos ubicados a cada lado de la cresta uretral en la pared posterior de la uretra.

El parénquima prostático adulto está dividido en cuatro zonas que son anatómica y clínicamente distintas:

- La **zona central** rodea los conductos eyaculadores conforme atraviesan la próstata. Contiene alrededor del 25 % del tejido glandular y es resistente tanto a los carcinomas como a la inflamación. En comparación con las otras zonas, las células de la zona central poseen características morfológicas distintivas (citoplasma apenas basófilo y más prominente y núcleos más grandes desplazados a diferentes alturas en las células contiguas). Hallazgos recientes indican que esta zona se origina embriológicamente en la inclusión de células del conducto mesonéfrico en la próstata en desarrollo.
- La **zona periférica** constituye el 70 % del tejido glandular de la próstata. Rodea la zona central y ocupa la parte posterior y las porciones laterales de la glándula. La mayor parte de los **carcinomas prostáticos** se originan en la zona periférica de la próstata. La zona periférica se puede palpar en el tacto rectal. Esta zona también es la más susceptible a la inflamación.
- La **zona transicional** rodea la uretra prostática; constituye el 5 % del tejido glandular prostático y contiene las glándulas mucosas. En las personas mayores, las células parenquimatosas de esta zona frecuentemente sufren una

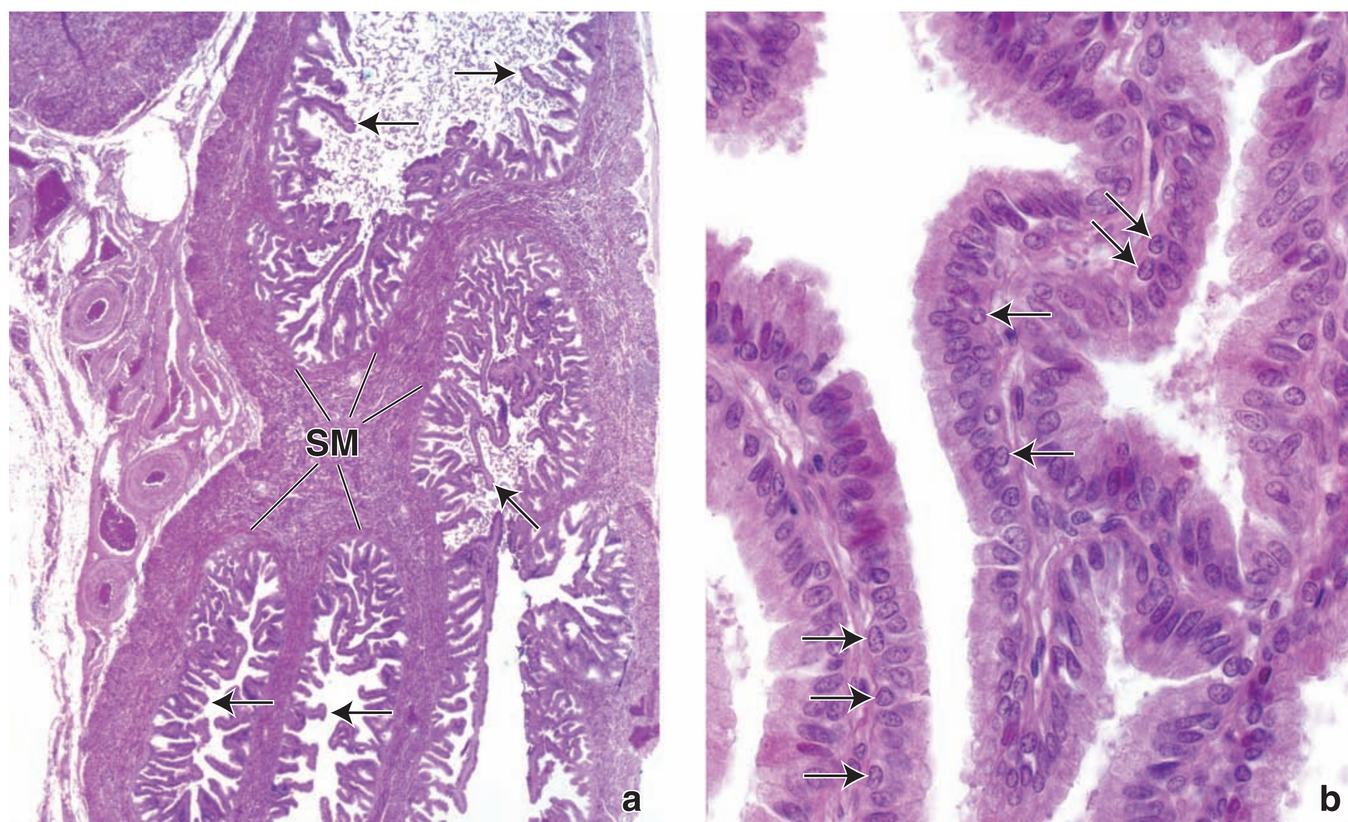


FIGURA 22-26 ▲ Fotomicrografía de la vesícula seminal humana. a. Esta fotomicrografía de poco aumento muestra parte de un corte teñido con H&E de una vesícula seminal humana. Esta glándula es una estructura tubular tortuosa que en el corte exhibe lo que parecen varias luces aisladas. En realidad, la luz es una sola. La mucosa se caracteriza por sus numerosos repliegues (*flechas*) y está apoyada sobre una cubierta de músculo liso (*SM*) gruesa organizada en dos capas: una circular interna y otra longitudinal externa. 20 ×. **b.** Este aumento mayor muestra los pliegues de la mucosa tapizados por un epitelio seudoestratificado. Las *flechas* señalan las células basales. 500 ×.

proliferación extensa (hiperplasia) y forman masas nodulares de células epiteliales. Dado que esta **zona transicional** está muy cerca de la uretra prostática, estos nódulos la pueden comprimir zy causar dificultad miccional. Este trastorno se conoce como **hiperplasia prostática benigna (BPH)** y sus características clínicas se comentan en el cuadro 22-4 (pág. 877-878).

- La **zona periuretral** contiene glándulas mucosas y submucosas. En las etapas avanzadas de la BPH esta zona puede sufrir una proliferación patológica, pero sobre todo de los componentes de la estroma. Junto con los nódulos glandulares de la zona transicional, esta proliferación causa un aumento de la **compresión uretral** y una retención mayor de orina en la vejiga.

Además, la superficie anterior de la próstata, por delante de la uretra, está ocupada por una **estroma fibromuscular** compuesta por tejido conjuntivo denso irregular con una gran cantidad de fibras musculares lisas.

La proliferación del epitelio glandular prostático es regulada por la hormona dihidrotestosterona.

En cada una de las zonas prostáticas, el **epitelio glandular** por lo general es cilíndrico simple pero pueden haber parcelas de epitelio simple cúbico, plano simple y a veces seudoestratificado (fig. 22-28). Los alvéolos de las glándulas prostáticas, en especial los de las personas mayores, con frecuencia contienen **concreciones prostáticas (cuerpos amiláceos)** de formas y tamaños diversos a menudo de hasta 2 mm de diámetro (v. fig. 22-28 y lámina 90, pág. 892). En los cortes aparecen como cuerpos formados por laminillas concéntricas y se cree que son el producto de la precipitación del material de secreción alrededor de fragmentos celulares. Estos cuerpos pueden sufrir una calcificación parcial.

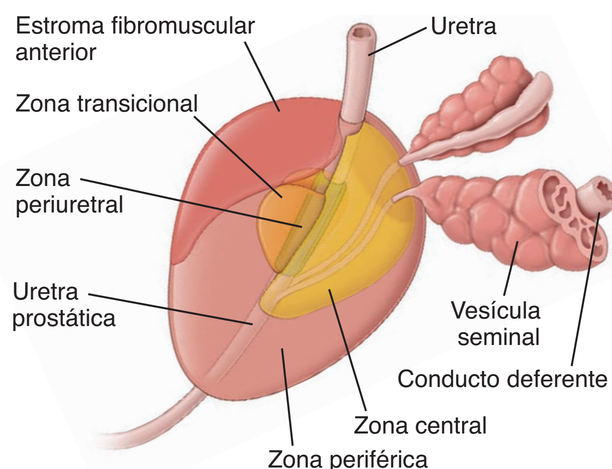


FIGURA 22-27 ▲ Dibujo esquemático de las zonas de la próstata humana. Este dibujo ilustra la ubicación relativa, por colores, de las cuatro zonas de la próstata y la estroma fibromuscular anterior de la glándula.

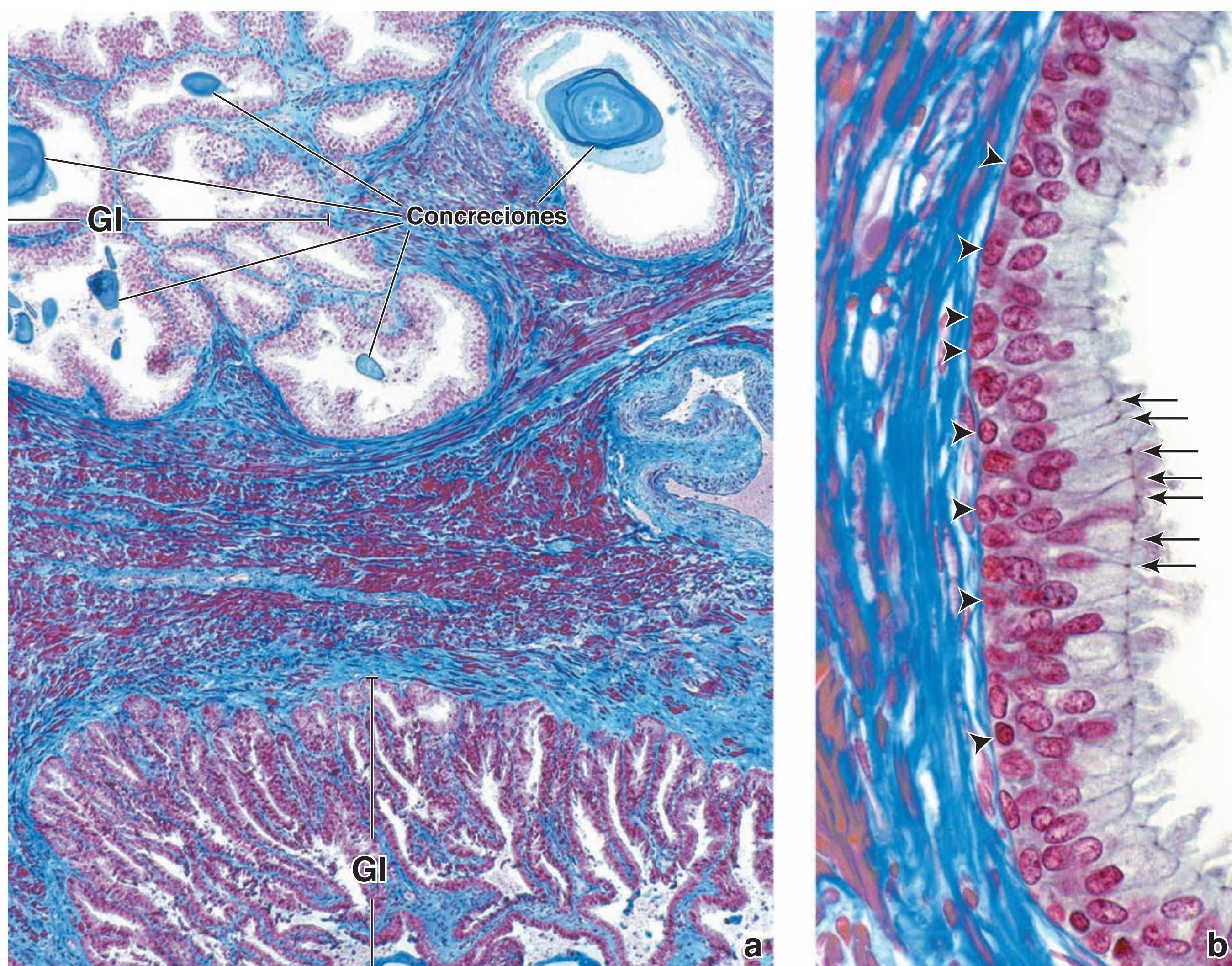


FIGURA 22-28 ▲ **Fotomicrografía de la próstata humana. a.** Este corte teñido con el método Mallory-Azan muestra las glándulas tubuloalveolares (*Gl*) y el tejido fibromuscular que forma los tabiques entre el tejido glandular. Dentro de las luces aparecen varias concreciones prostáticas de tamaños diversos. La tinción utilizada para esta muestra sirve para distinguir con facilidad el componente de músculo liso (teñido de rojo) del componente de tejido conjuntivo denso (teñido de azul) de la estroma. 60 ×. **b.** En esta imagen con más aumento aparece una región en la cual el epitelio glandular es seudoestratificado. Los núcleos redondeados contiguos al tejido conjuntivo (*puntas de flecha*) pertenecen a las células basales. Los núcleos que son más alargados y están más lejos de la base del epitelio pertenecen a las células secretoras. Obsérvense las barras terminales (*flechas*) que son obvias en la región apical de estas células. Las regiones teñidas de rojo dentro del tejido conjuntivo denso corresponden a células musculares lisas. 635 ×.

El **epitelio glandular** se encuentra bajo la influencia de las hormonas sexuales, como la testosterona y los andrógenos suprarrenales. Estas hormonas se introducen en las células secretoras del epitelio glandular y son convertidas en **dihidrotestosterona (DHT)** por la enzima **5α-reductasa**. La DHT es unas 30 veces más potente que la testosterona. La unión de la DHT y el **receptor de andrógenos (AR)** producen un cambio de la conformación del receptor y su traslado desde el citosol hasta el núcleo celular. Aquí los dímeros fosforilados del complejo AR se unen a una secuencia específica del ADN, conocida como **elemento de respuesta a la hormona**, que está ubicada en las regiones promotoras de los genes diana. La función primaria del AR consiste en la estimulación o la inhibición directa de la transcripción génica específica. La DHT estimula la proliferación del epitelio prostático normal y la proliferación y el crecimiento de la BPH y el cáncer de próstata dependiente de andrógenos.

La próstata secreta fosfatasa ácida prostática (PAP), fibrinolisina, ácido cítrico y antígeno prostático específico (PSA).

Las células epiteliales prostáticas producen varias enzimas, en particular antígeno prostático específico (PSA), fosfatasa ácida prostática (PAP) y fibrinolisina, además de ácido cítrico.

- El **antígeno prostático específico (PSA)**, una serina proteasa de 33 kDa, es uno de los marcadores tumorales de mayor importancia clínica. En condiciones normales, el PSA se secreta hacia los alvéolos y en última instancia se incorpora en el líquido seminal. La secreción alveolar es expulsada hacia la uretra prostática durante la eyaculación por la contracción del tejido fibromuscular de la próstata. Dado que el PSA predominantemente se libera en la secreción prostática, sólo una cantidad muy reducida (por lo general menos de 4 ng/ml) circula en la

sangre de un hombre sano. Sin embargo, en el **cáncer de próstata**, la concentración sérica de PSA aumenta; en este caso el epitelio prostático transformado produce grandes cantidades de PSA que en forma anómala pasan a la circulación. Por consiguiente, la concentración elevada de PSA está en relación directa con la actividad mayor de las células del cáncer prostático. Una concentración de PSA entre 4 y 10 ng/ml indica alrededor del 25 % de riesgo de cáncer; las concentraciones mayores de 10 ng/ml indican un riesgo superior al 67 %. El aumento de la **concentración sérica de PSA** se utiliza como **marcador clínico** de presencia y progresión de la enfermedad. Recientemente, se está aceptando que cantidades pequeñas de PSA también aparecen en muchos tejidos no prostáticos como los de la mama, el ovario, las glándulas salivales y el hígado, así como en tumores diversos. Asimismo cabe destacar que las concentraciones elevadas de PSA circulante pueden estar asociadas con trastornos benignos (no neoplásicos) como la prostatitis (inflamación de la próstata), la interrupción del flujo sanguíneo hacia la próstata o la BPH (v. cuadro 22-4 para mayores detalles sobre la detección de PSA).

- La **fosfatasa ácida prostática (PAP)** (100 kDa) es una enzima que regula la proliferación celular y el metabolismo del epitelio glandular de la próstata. Dado que en los pacientes con metástasis de cáncer prostático se detectan **concentraciones séricas** elevadas **de PAP**, esta enzima habitualmente se utiliza como un **marcador alternativo** de PSA en los **tumores de la próstata**. Las cuantificaciones de PAP y PSA son útiles para determinar el pronóstico del cáncer prostático.
- La **fibrinolisina** secretada por la próstata sirve para licuar el semen.

Glándulas bulbouretrales

Las glándulas bulbouretrales secretan el líquido preseminal.

Las dos **glándulas bulbouretrales (glándulas de Cowper)** son estructuras del tamaño de un guisante ubicadas en el diagrama urogenital (v. fig. 22-1). El conducto de cada glándula atraviesa la fascia inferior del diafragma urogenital y se une a la porción inicial de la uretra esponjosa. Estas glándulas son tubuloalveolares compuestas que desde el punto de vista estructural se parecen a glándulas secretoras de moco (fig. 22-29). El epitelio cilíndrico simple, cuya altura varía mucho de acuerdo con el estado funcional de la glándula, está bajo el control de la testosterona.

La secreción glandular clara, de tipo mucoso, contiene una gran cantidad de galactosa y galactosamina, ácido galacturónico, ácido siálico y metilpentosa. La estimulación sexual determina que se libere esta secreción, la cual constituye la parte principal del líquido preseminal y sirve para lubricar la uretra esponjosa, neutralizando cualquier rastro de orina ácida.



SEMEN

El **semen** contiene líquido y espermatozoides del testículo y productos de secreción del epidídimo, del conducto defe-

CUADRO 22–4 Correlación clínica: hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata

La **hipertrofia prostática benigna (hiperplasia nodular**, BPH) ocurre casi con exclusividad en las zonas transicional y periuretral y conduce a una obstrucción parcial o total de la uretra (fig. C22-4.1a). Una teoría de amplia aceptación acerca de la patogénesis de la BPH se relaciona con la acción de la dihidrotestosterona (DHT). La DHT se sintetiza en las células de la estroma por conversión a partir de testosterona circulante en presencia de 5α-reductasa. Una vez sintetizada, la DHT actúa como agente autocrino sobre las células de la estroma y como sustancia paracrina sobre las células epiteliales glandulares lo cual determina su proliferación (fig. C22-4.1b). Se cree que al alcanzar los 80 años todos los hombres han desarrollado BPH en mayor o menor medida.

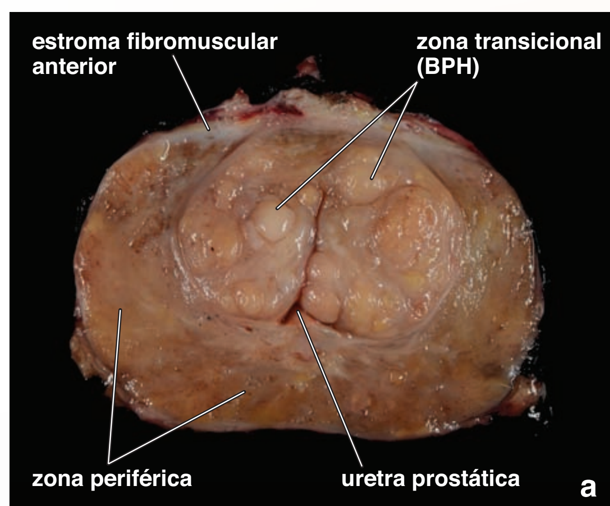
Las opciones disponibles para el tratamiento de la BPH son varias. Los **tratamientos no invasivos** incluyen fármacos (bloqueadores de los receptores α) para relajar el músculo liso prostático y disminuir la presión sobre la uretra comprimida. Ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de la 5α-reductasa disminuyen la concentración de DHT y así reducen el tamaño de la próstata y la obstrucción uretral.

Las opciones de **tratamientos con invasión mínima** utilizan energía de radiofrecuencia, de microondas o láser para destruir el tejido prostático que causa la obstrucción uretral. Estos procedimientos comprenden la coagulación láser intersticial (ILC), la hipertermia por microondas y la ablación transuretral con aguja (TUNA: transurethral needle ablation). Por último, varios **procedimientos quirúrgicos** se utilizan para extraer regiones hipertrofiadas de la próstata. Éstos comprenden la incisión prostática transuretral (TUIP: transurethral incision of the prostate), una extirpación transuretral más extensa de la próstata o prostatectomía transuretral (TURP: transurethral resection of the prostate) y, más recientemente, una modificación del procedimiento TURP que utiliza energía láser para vaporizar el tejido prostático y recibe el nombre de vaporización fotoselectiva de la próstata con sistema láser de luz verde (*GreenLight™ PVP: photoselective vaporization of the prostate*).

El **cáncer de próstata** es uno de los cánceres más comunes en el varón: el riesgo de adquirir cáncer prostático es 16,7% (1 de cada 6). La incidencia del cáncer prostático aumenta con la edad y se calcula que lo padece el 70% de los hombres entre los 70 y 80 años. Los tumores

(continúa en la página 878)

CUADRO 22–4 Correlación clínica: hipertrofia prostática benigna y cáncer de próstata (cont.)



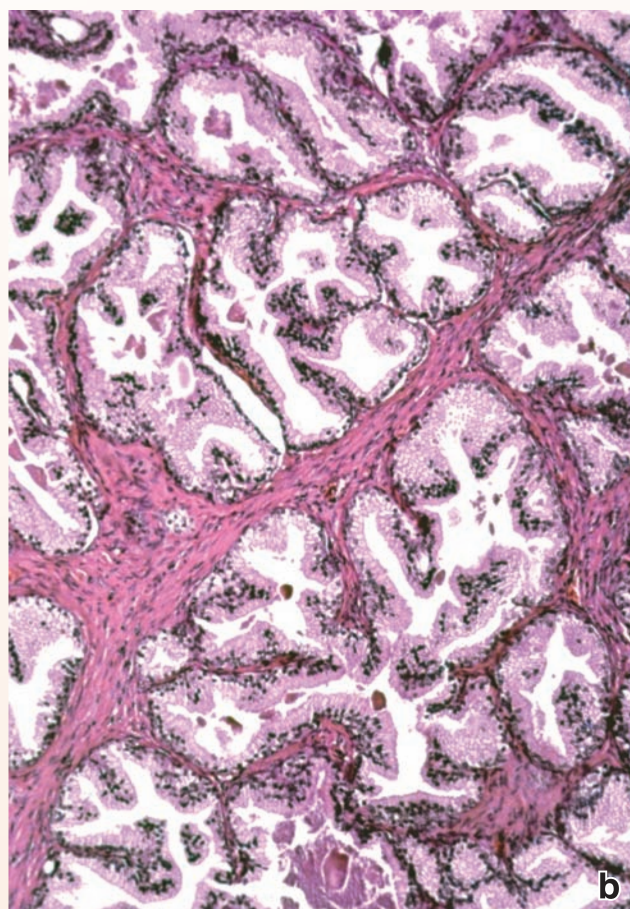


FIGURA C22-4.1 ▲ Hiperplasia prostática benigna (BPH). a. Esta fotografía muestra un corte transversal de la próstata, sometida a intervención quirúrgica, de un paciente con BPH. El corte muestra una zona transicional alargada con múltiples nódulos hiperplásicos bien definidos que comprimen la uretra prostática. Obsérvese la apariencia normal del tejido en la zona periférica (gentileza de Jodi L. Hilderbrand, PA). **b.** Fotomicrografía de glándulas prostáticas que muestra la hipertrofia del epitelio que cubre las glándulas. Obsérvese que las células forman pliegues que sobresalen en la luz de las glándulas. 200 ×. (Reproducido con autorización de Rubin E, Gorstein F, Shwarting R, Strayer DS. Rubin's Pathology, 4th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2004; fig. 17-40).

suelen desarrollarse en la zona periférica de la glándula. Antes, la detección temprana era infrecuente porque la proliferación anómala del tumor no comprime la uretra y no produce síntomas que necesiten atención inmediata. En consecuencia, el cáncer de próstata a menudo ya era inoperable para el momento en que se descubría. Sin embargo, a fines de la década de 1980, la introducción de las detecciones de PSA (antígeno prostático específico) para el cáncer prostático ha aumentado en forma espectacular el diagnóstico temprano de esta enfermedad. Su uso en conjunción con el tacto rectal anual de los programas de detección del cáncer prostático ha aumentado significativamente el diagnóstico temprano de la enfermedad.

Las detecciones de PSA del cáncer de próstata son controvertidas. Más recientemente, estudios epidemiológicos de amplio alcance han permitido comprobar que la proporción de hombres a quienes se diagnostica cáncer de próstata pero que nunca desarrollan problemas clínicos asociados, puede variar entre un 23 % y un 66 %. El criterio actual es que el valor de la detección de cáncer de próstata en la mayoría de los casos es bajo debido al hecho de que para la mayor parte de los hombres las probabilidades de lesión a raíz de las prácticas de detección (evaluaciones repetitivas, tratamientos agresivos y ansiedad del paciente) superan las probabilidades de beneficio. Por lo tanto, la detección de cáncer de próstata que utiliza la evaluación de PSA **en la actualidad se considera controvertida** entre los profesionales de la salud y las organizaciones que publican las pautas y recomendaciones para dichas prácticas destinadas a los profesionales de la salud.

El sistema de gradación más difundido para predecir el comportamiento del tumor y el índice de supervivencia de los pacientes con cáncer de próstata, se conoce como **puntaje de Gleason**. Se evalúa el tejido de dos biopsias de las regiones más grandes de cáncer prostático y se le asignan grados que van de 1 a 5. El grado 1 indica células bien diferenciadas que constituyen la forma de cáncer menos agresiva y de crecimiento más lento. El grado 5 se otorga a las células poco diferenciadas que son características de los cánceres de crecimiento más rápido. Estos grados, cuando se suman constituyen un puntaje de Gleason entre 2 y 10. Cuanto más alto el puntaje mayor la posibilidad de que el cáncer prolifere y se disemine con rapidez.

El tratamiento del cáncer consiste en cirugía, radioterapia o ambas modalidades para los pacientes con la patología localizada. El tratamiento hormonal es el tratamiento de elección para el cáncer avanzado con metástasis. Dado que las células del cáncer prostático dependen de los andrógenos, el objetivo del tratamiento es privarlas de testosterona por medio de la orquiectomía (extirpación testicular) o por medio de la administración de estrógenos o agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) para suprimir la producción de testosterona. A pesar del tratamiento, el pronóstico de los pacientes con metástasis no es bueno.

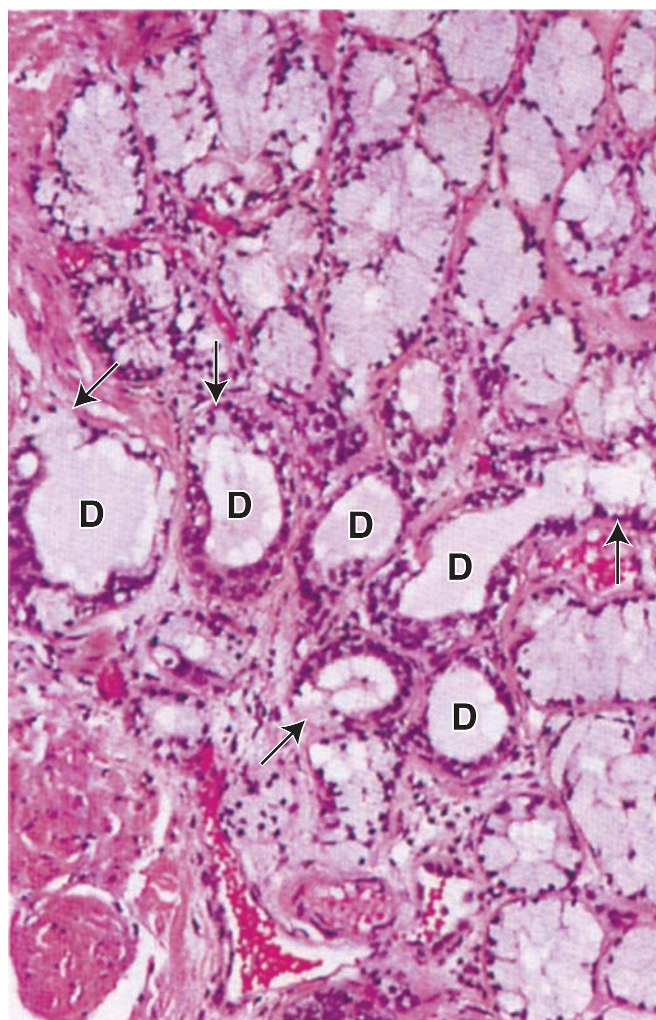


FIGURA 22-29 ▲ **Fotomicrografía de una glándula bulbouretral humana.** Esta fotomicrografía es de un corte teñido con H&E de una glándula bulbouretral, que es tubuloalveolar compuesta. El epitelio está formado por células cilíndricas secretoras de moco. Los núcleos se hallan desplazados contra la base celular por el material de secreción acumulado dentro de las células. El aspecto del citoplasma es el típico de las células mucosecretoras. Obsérvense varios conductos (*D*) revestidos por un epitelio cilíndrico simple. Estos conductos se reunirán para formar un solo conducto excretor. En algunos sitios los conductos poseen células secretoras de moco (*flechas*). 40 ×.

rente, de la próstata, de las vesículas seminales y de las glándulas bulbouretrales. El líquido seminal provee nutrientes (p. ej., aminoácidos, citratos y fructosa) y protección a los espermatozoides durante su paso a través de las vías espermáticas. El semen es alcalino (pH 7,7) y contribuye a neutralizar el medio ácido de la uretra y la vagina. Los principales componentes del semen son las secreciones de las vesículas seminales (del 65 % al 75 %) y de la próstata (del 25 % al 30 %). Otros componentes adicionales incluyen los líquidos testiculares (del 2 % al 5 %) que no fueron completamente absorbidos en los túbulos rectos así como secreciones de las glándulas bulbouretrales (de Cowper) que representan menos del 1 %. El semen también contiene prostaglandinas (producidas por las vesículas seminales) que ejercen su influencia sobre el tránsito de los espermatozoides en los sistemas genitales masculino y femenino y desempeñan un papel en la implantación del óvulo fecundado.

El promedio del **volumen de semen emitido** en una eyaculación es de unos 3 ml. Cada mililitro de semen contiene normalmente hasta 100 millones de espermatozoides. Se calcula que el 20 % de los espermatozoides en cualquier eyaculación es morfológicamente anómalo y casi el 25 % carece de movilidad.



PENE

La erección del pene comprende el llenado de los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos y del cuerpo esponjoso.

El **pene** consiste principalmente en dos masas dorsales de tejido eréctil, **cuerpos cavernosos**, y una masa ventral del mismo tejido, **cuerpo esponjoso**, en el que está incluido el segmento esponjoso de la uretra. Una capa fibroelástica densa, la **túnica albugínea**, enlaza los tres cuerpos y forma una cápsula alrededor de cada uno (fig. 22-30). Los cuerpos cavernosos contienen una abundancia de espacios vasculares amplios de forma irregular que están revestidos por endotelio vascular. Estos espacios están rodeados por una capa delgada de músculo liso que forma cordones dentro de la túnica albugínea que interconectan y entrecruzan el cuerpo cavernoso. Es frecuente ver los haces irregulares de músculo liso en la forma de "almohadillas subendoteliales" alrededor de los espacios vasculares irregulares (fig. 22-31). El tejido conjuntivo intersticial contiene muchas terminaciones nerviosas y vasos linfáticos. Los espacios vasculares aumentan de tamaño y adquieren una rigidez mayor al llenarse de sangre, que proviene

CUADRO 22–5 Correlación clínica: mecanismo de la erección y la disfunción eréctil

La **erección del pene** es un fenómeno vascular iniciado por el SNC y mantenido por interacciones complejas entre fenómenos vasculares y nerviosos. El SNC responde a estímulos externos o internos (impulsos sensitivos, percepciones, deseos, etc.) en los que interviene la inervación simpática y parasimpática del pene.

La **estimulación parasimpática** inicia la erección por relajación de las células musculares lisas trabeculares y la dilatación de las arterias helicinas. Esto conduce a la expansión de los cuerpos cavernosos y, en menor grado, del cuerpo esponjoso. La sangre arterial se acumula en estos tejidos eréctiles por compresión de las vénulas contra la túnica albugínea no distensible. Este proceso se conoce como **mecanismo venooclusivo corporal**. La túnica albugínea también comprime las venas más grandes que drenan sangre de los cuerpos cavernosos de modo que también se bloquea el drenaje venoso, cuya consecuencia es la tumefacción y la rigidez del pene.

Dos neuromediadores, la acetilcolina y el óxido nítrico, participan en la relajación del músculo liso durante la iniciación y el mantenimiento de la erección peneana.

- **Acetilcolina**, que es liberada por las terminaciones nerviosas parasimpáticas y actúa principalmente sobre las células endoteliales que tapizan los espacios vasculares de los cuerpos cavernosos. Esto causa la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP) y, lo que es más importante, óxido nítrico.
- **Óxido nítrico (NO),** que activa la guanilato ciclasa en las células musculares lisas trabeculares para producir guanosina monofosfato cíclico (cGMP). La cGMP determina que las células musculares lisas se relajen.

La **estimulación simpática** termina la erección peneana al causar la contracción de las células musculares lisas trabeculares y de las arterias helicinas. Estos acontecimientos disminuyen el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos y reducen la presión de la sangre en el tejido eréctil a la presión venosa normal. La presión menor dentro del cuerpo cavernoso permite que las venas que vacían estas estructuras se abran y drenen el exceso de sangre.

La **disfunción eréctil (ED)** es la incapacidad de lograr y mantener una erección peneana adecuada para completar un coito satisfactorio. Una irrigación arterial adecuada es crucial para la erección y, por ende, cualquier trastorno que disminuya el flujo sanguíneo hacia los cuerpos cavernosos puede causar una insuficiencia eréctil.

Muchos casos de disfunción eréctil en los que no hay una lesión nerviosa parasimpática ahora pueden tratarse eficazmente con citrato de sildenafil (Viagra®). Este compuesto potencia el efecto relajante del NO sobre las células musculares lisas de los cuerpos cavernosos al inhibir la fosfodiesterasa, que tiene a su cargo la degradación de la cGMP. Como ya se mencionó, la cGMP causa la relajación del músculo liso que, a su vez, permite la entrada de sangre en los cuerpos cavernosos para iniciar la erección. Sin embargo, cuando ha ocurrido una lesión nerviosa parasimpática (p. ej., una complicación de la cirugía prostática), el citrato de sildenafil no tiene efecto porque el fenómeno que comprende la estimulación parasimpática y la liberación de acetilcolina no puede ocurrir. Sin acetilcolina el óxido nítrico no puede producir cGMP. Sin cGMP, las células musculares lisas no se pueden relajar para permitir la entrada de sangre para que se llene el tejido eréctil.

sobre todo de la **arteria profunda del pene** que se divide en ramas denominadas **arterias helicinas**. Estas arterias se dilatan durante la erección (cuadro 22-5) para aumentar el flujo sanguíneo hacia el pene. Existe una anastomosis arteriovenosa (AV) entre la arteria profunda del pene y el sistema venoso periférico (v. cuadro 22-5).

La piel del pene es fina y está poco adherida al tejido conjuntivo laxo subyacente excepto a la altura del **glande**, donde es muy delgada y está firmemente adherida. La piel del glande es tan fina que la sangre dentro de sus venas musculares anastomosadas de gran calibre que drenan el cuerpo esponjoso puede impartirle un color azulado. En el tejido subcutáneo no hay tejido adiposo. No obstante, hay una capa delgada de músculo liso que se continúa con el dartos del escroto. En los varones no circuncidados el glande está cubierto por un repliegue de la piel llamado prepucio, que se asemeja a la membrana mucosa en su aspecto interno. En la piel del pene existen muchas glándulas sebáceas próximas al glande.

El pene está inervado por fibras somáticas y motoras viscerales (simpáticas y parasimpáticas). Hay una gran cantidad de terminaciones nerviosas sensitivas distribuidas por todos los tejidos del pene. Las fibras motoras viscerales inervan el músculo liso de la trabécula de la túnica albugínea y los vasos sanguíneos. Tanto las fibras nerviosas motoras viscerales como las sensitivas cumplen una función esencial en las respuestas de erección y eyaculación. La **estimulación parasimpática** inicia la **erección**, mientras que la **estimulación simpática** completa la erección y causa la **eyaculación**, una contracción rítmica del músculo liso que expulsa semen de la uretra esponjosa (v. cuadro 22-5).

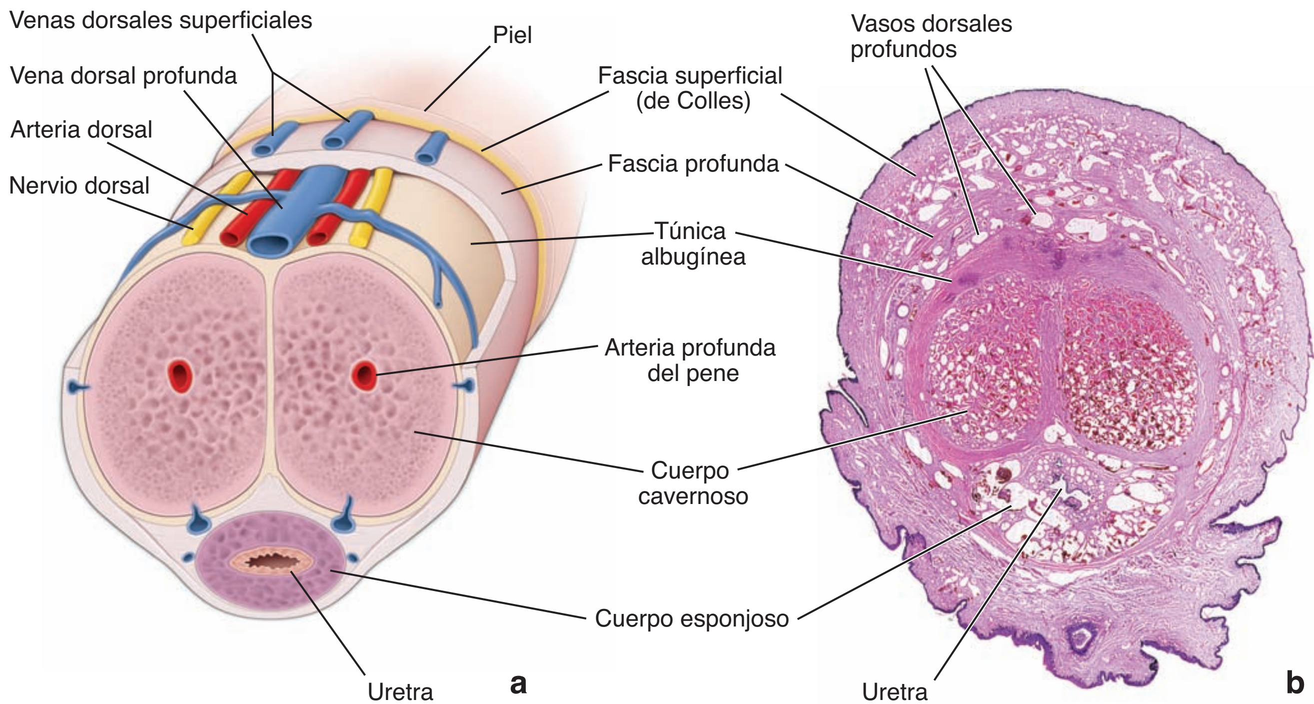


FIGURA 22-30 ▲ Corte transversal del pene. a. Este diagrama muestra un corte transversal del pene con la ubicación de los vasos y nervios principales y su relación con las capas de la fascia y los tejidos eréctiles. **b.** Esta fotomicrografía permite ver una muestra teñida con H&E de un corte transversal del pene cerca de la base del órgano. Obsérvese la disposición del cuerpo cavernoso y el cuerpo esponjoso; éste último contiene la uretra. 3×.

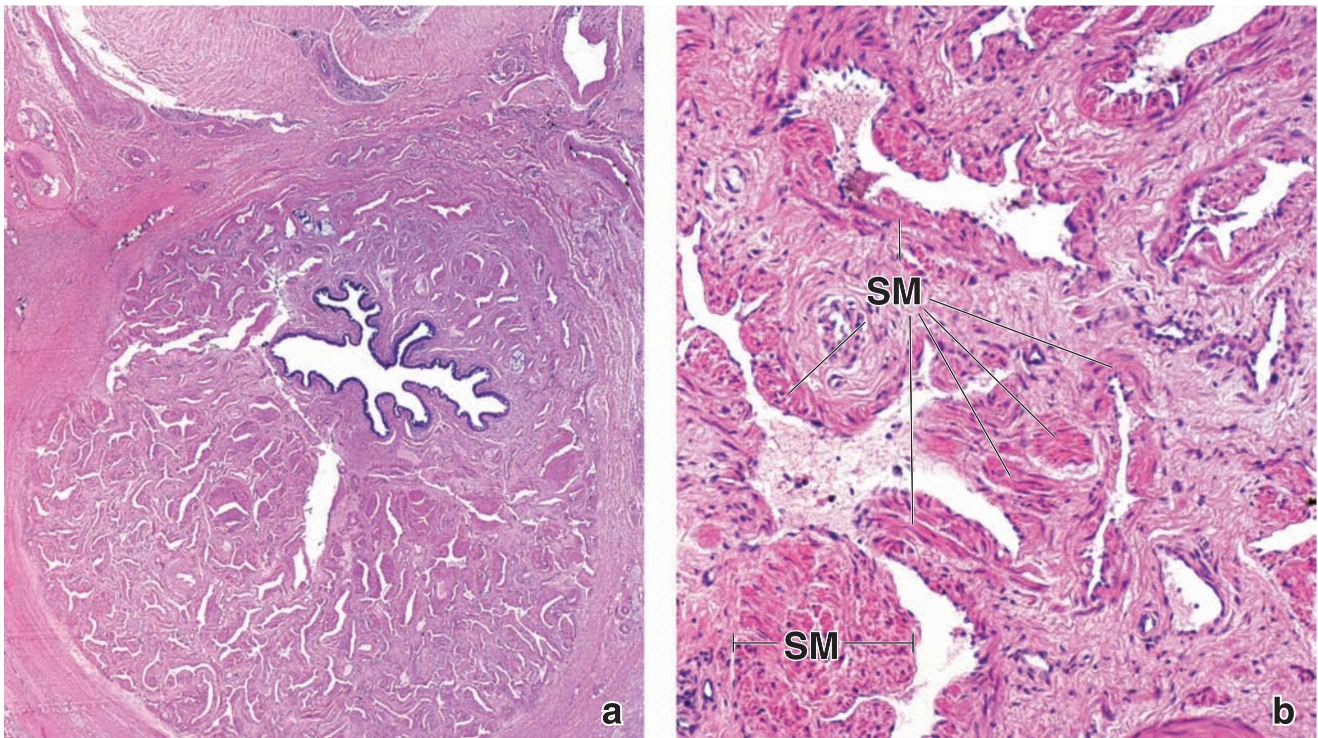


FIGURA 22-31 ▲ Fotomicrografía del cuerpo esponjoso. a. Esta fotomicrografía de un corte teñido con H&E muestra el cuerpo esponjoso y la uretra. 20×. **b.** Este aumento mayor del cuerpo esponjoso permite ver la gran cantidad de espacios vasculares con forma irregular. Obsérvese la capa circundante de músculo liso (*SM*) que forma las "almohadillas subendoteliales". 135×.



Puntos esenciales
Sistema genital masculino

GENERALIDADES DEL SISTEMA GENITAL MASCULINO

- El **sistema genital masculino** está constituido por los testículos, las vías espermáticas, las glándulas sexuales accesorias y los genitales externos que comprenden el pene y el escroto.
- Los testículos se encuentran dentro del escroto y son responsables de la **espermatogénesis** (producción de espermatozoides) y la **esteroidogénesis** (síntesis de hormonas esteroides denominadas andrógenos).

TESTÍCULO

- El desarrollo del sistema genital masculino se produce merced a una cascada de activaciones génicas que se inicia en respuesta a la presencia del cromosoma Y (**cromosoma determinante del sexo genético**).
- La activación del **gen SRY** en la región determinante del sexo en el cromosoma Y da origen a la producción del **factor determinante testicular (TDF)**, que activa varios genes necesarios para el desarrollo de los órganos sexuales masculinos (**región determinante del sexo gonadal**).
- La secreción hormonal del testículo en desarrollo permite el crecimiento y la diferenciación de los órganos reproductores masculinos (**secreción determinante del sexo hormonal**).
- Los testículos se desarrollan en la pared abdominal posterior partiendo de tres fuentes: el **mesodermo intermedio** (forma las crestas urogenitales), el **epitelio mesodérmico** (da origen a los cordones sexuales primarios) y las **células germinales primordiales** (migran desde el saco vitelino).
- Bajo la influencia de la **testosterona** y el **factor inhibidor mülleriano (MIF)**, los testículos se desarrollan desde gónadas indiferentes hasta órganos completamente desarrollados que descienden en el escroto al final del desarrollo fetal.
- La **dihidrotestosterona (DHT)** es responsable del desarrollo de los genitales externos y las glándulas sexuales accesorias.
- La posición de los testículos dentro del escroto permite la espermatogénesis, proceso que requiere una temperatura corporal menor a la normal.
- Cada testículo tiene aproximadamente 250 lóbulos que contienen de uno a cuatro **túbulos seminíferos** muy contorneados que están rodeados por una lámina propia que contiene sangre, vasos linfáticos y células de Leydig (intersticiales).
- Las **células de Leydig (intersticiales)** producen testosterona y otras hormonas (p. ej., andrógenos, proteína 3 similar a la insulina) que guían el desarrollo y descenso del testículo.
- Los túbulos seminíferos consisten en un **epitelio seminífero** que contiene las **células de Sertoli** y las **células espermatógenas**. Las paredes de los túbulos están formadas por tejido conjuntivo que contiene **células mioides** (células contráctiles peritubulares).

ESPERMATOGÉNESIS

- La **espermatogénesis** es el proceso por el cual los espermatogonios se transforman en espermatozoides. Comienza antes de la pubertad y continúa a lo largo de toda la vida.
- La espermatogénesis ocurre en lo tubos seminíferos en dos compartimentos establecidos por las células de Sertoli: un **compartimento basal** que contiene células diploides (es decir, espermatogonios) y un **compartimento adluminal** que contiene células haploides (es decir, espermatocitos y espermátides).
- Estos compartimentos están separados por **complejos de unión célula de Sertoli-célula de Sertoli** que representan el sitio de la barrera hematotesticular.
- La espermatogénesis humana dura aproximadamente 74 días y se divide en tres fases.
- En la **fase espermatogónica**, los espermatogonios (células madre) se dividen por mitosis para reemplazarse a sí mismos y dar lugar a una población de células predestinadas que finalmente dan origen a los espermatocitos primarios.

- En la **fase espermatocítica**, los espermatocitos primarios sufren una primera división meiótica (que dura hasta 22 días) para producir espermatocitos secundarios. Luego, pueden sufrir una segunda división meiótica (que dura sólo unas pocas horas) para producir células haploides denominadas **espermátides** que tienen un número reducido de cromosomas y escasa cantidad de ADN.
- En la **fase de espermátide** (espermiogénesis), las espermátides sufren una remodelación celular extensa en asociación con las células de Sertoli que incluye la condensación de contenido de ADN en el núcleo, la formación de un capuchón acrosómico y el desarrollo de un flagelo largo.
- Las espermátides luego se diferencian en **espermatozoides**, que son liberados durante la espermiación en la luz de los túbulos seminíferos.
- El espermatozoide maduro contiene una **cabeza** plana cubierta por el **capuchón acrosómico** (contiene enzimas hidrolíticas para la penetración del óvulo) y un complejo axonémico en la **cola** del espermatozoide que está envuelto helicoidalmente por mitocondrias.
- Los espermatozoides recientemente liberados son inmóviles. Su tránsito desde los **túbulos seminíferos** se ve facilitado por contracciones de las células mioides. Los espermatozoides primero entran en los túbulos rectos cortos y después en la **red testicular**, que está conectada a través de los **conductillos eferentes** a la cabeza del **epidídimo**.

VÍAS ESPERMÁTICAS

- Las **vías espermáticas** se desarrollan desde el conducto mesonéfrico (de Wolff) (epidídimo, conducto deferente, conducto eyaculador) y los túbulos mesonéfricos (conductillos eferentes).
- Los **conductillos eferentes** conectan la red testicular con el **conducto del epidídimo**, que forma la cabeza, el cuerpo y la cola del epidídimo. Los espermatozoides adquieren movilidad, experimentan la maduración y son almacenados en el epidídimo antes de la eyaculación.
- El **conducto del epidídimo** se encuentra recubierto con un epitelio cilíndrico seudoestratificado que contiene estereocilios y está rodeado por una capa de músculo liso que aumenta gradualmente su grosor.
- El **conducto deferente** es una continuación de la cola del epidídimo. Está revestido por un epitelio seudocilíndrico estratificado con estereocilios que se encuentra rodeado por una capa muscular gruesa (de 1 mm a 1,5 mm)
- Durante la **eyaculación**, los espermatozoides se introducen enérgicamente en el conducto deferente desde el epidídimo y sufren un fuerte empuje hacia el **conducto eyaculador**.

PENE

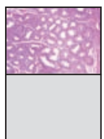
- El pene está formado por tres tejidos eréctiles: dos **cuerpos cavernosos** en el dorso del pene y el **cuerpo esponjoso** que contiene la porción esponjosa de la uretra.
- Los **tejidos eréctiles** cuentan con espacios vasculares que aumentan su tamaño y rigidez llenándose de sangre durante la erección.

GLÁNDULAS SEXUALES ACCESORIAS

- Las **vesículas seminales** están cubiertos por una mucosa que presenta numerosos pliegues. Estos producen un fluido rico en fructosa que luego integra del semen.
- El conducto excretor de cada vesícula seminal conecta con la ampolla de los conductos deferentes para formar el **conducto eyaculador** que penetra la próstata para introducirse en la uretra prostática.
- La **próstata** es una glándula tubuloalveolar que está ubicada por debajo de la vejiga y rodea la uretra prostática. El parénquima de la próstata se divide en varias zonas anatómicas y clínicas distintas.
- El **epitelio glandular** de los alvéolos prostáticos es cilíndrico simple con **concreciones prostáticas** características que con frecuencia se encuentran en la luz de la glándula.
- La próstata secreta varias enzimas incluyendo la **fosfatasa ácida prostática (PAP)** y el **antígeno prostático específico (PSA)**.
- Las **glándulas bulbouretrales (de Cowper)** está ubicadas en el diafragma urogenital y liberan su secreción directamente en la uretra peneana. Lubrican y protegen la uretra.
- El **semen** contiene líquidos y espermatozoides provenientes del testículo y productos de secreción del epidídimo, los conductos deferentes, la próstata, las vesículas seminales y las glándulas bulbouretrales.

LÁMINA 86 Testículo I

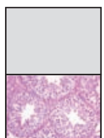
El **sistema genital masculino** está formado por los **testículos**, los **epidídimos** y las **vías espermáticas**, así como por las glándulas sexuales accesorias y el pene. Las funciones del testículo son la producción de **espermatozoides** y la síntesis y la secreción de **andrógenos**, en especial **testosterona**. Los fenómenos de división celular que conducen a la formación de los espermatozoides maduros comprenden tanto divisiones normales, **mitosis**, como una división reductora, **meiosis**, para lograr una cantidad cromosómica haploide y un contenido haploide de ADN. La secreción de andrógenos por el testículo comienza al principio de la vida fetal y es indispensable para que continúe el desarrollo normal del feto masculino. En la pubertad la reanudación de la secreción de andrógenos inicia y mantiene la producción de espermatozoides (**espermatogénesis**), la secreción de las glándulas sexuales accesorias (p. ej., **próstata** y **vesículas seminales**) y el desarrollo de las características sexuales secundarias.



Testículo, simio, H&E, 65×.

En este corte del testículo pueden verse los **túbulos seminíferos** y la **túnica albugínea** (*TA*), que es la cápsula del órgano. Desde esta cápsula muy gruesa se extienden tabiques de tejido conjuntivo (*S*) que dividen el órgano en compartimentos. Cada compartimento contiene varios túbulos seminíferos y constituye un lóbulo (*L*). En la porción interna de la cápsula (conocida como túnica vasculosa) y en los tabiques de tejido conjuntivo hay vasos sanguíneos (*VB*).

Los túbulos seminíferos son contorneados; por consiguiente, su aspecto en un corte es variable. Es frecuente que la pared de un túbulo se seccione en forma tangencial, por lo cual se oscurece la luz, y se observa lo que parece ser un cúmulo macizo de células (*X*).



Túbulos seminíferos, testículo, simio, H&E, 400×.

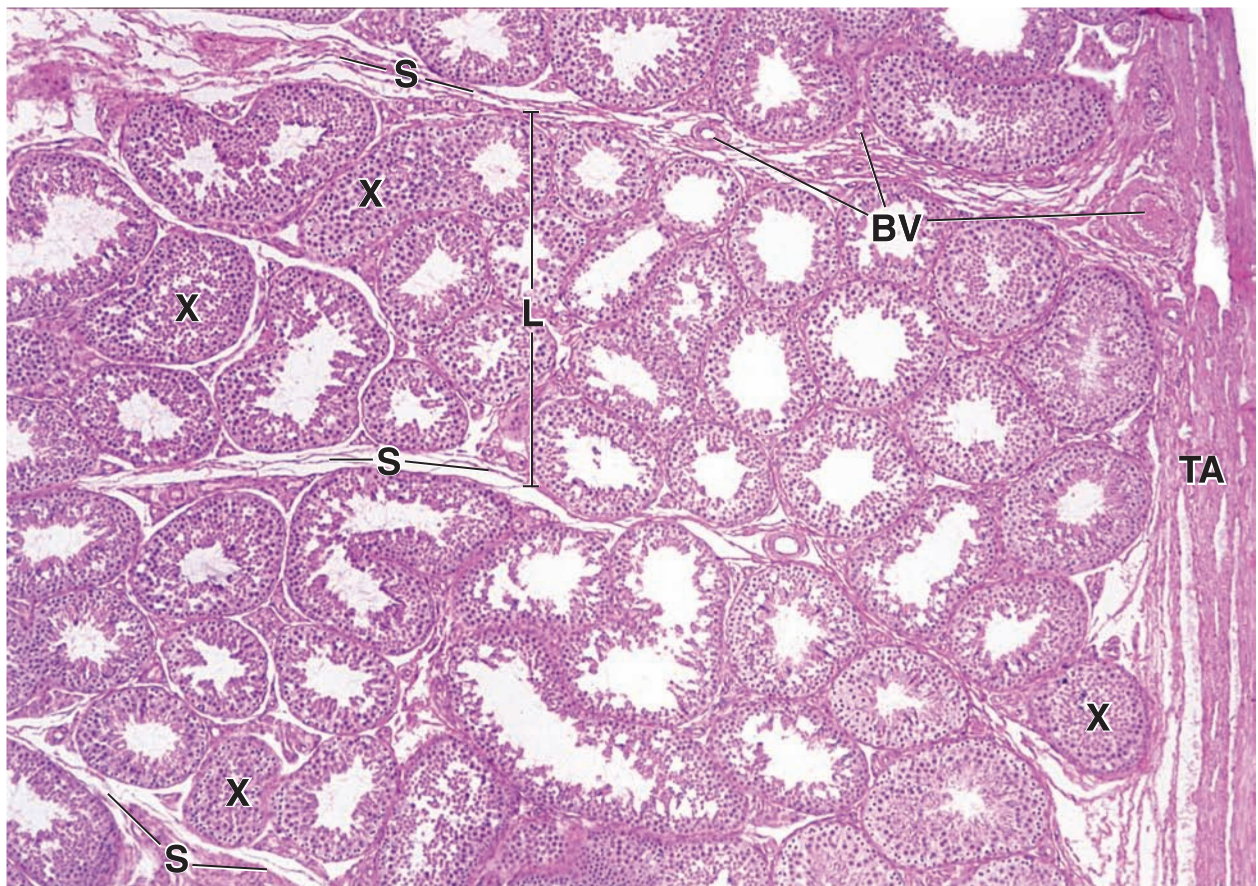
Esta fotomicrografía con más aumento, permite ver una población de células intersticiales que aparecen en grupos pequeños y están en el espacio que hay entre los túbulos contiguos. Éstas son sobre todo las **células de Leydig** (*LC*), la fuente principal de testosterona en el varón. Se identifican con facilidad por su ubicación, su núcleo redondeado pequeño y su citoplasma eosinófilo. En asociación estrecha con las células de Leydig también hay macrófagos, pero en menor cantidad. Sin embargo, son difíciles de identificar en los cortes teñidos con H&E.

Alrededor del epitelio de cada túbulo seminífero hay una capa de células aplanadas muy juntas que forman una cubierta semejante a una vaina. En el hombre, esta capa celular que recubre el epitelio del túbulo tiene varias células de espesor. Las células de esta cubierta peritubular exhiben características mioides y explican la lenta actividad peristáltica de los túbulos. En la periferia de la capa mioide hay un vaso linfático ancho que ocupa un espacio extenso entre los túbulos. Sin embargo, en los cortes histológicos de rutina los vasos linfáticos suelen estar colapsados y, por ende, no se pueden reconocer. Los elementos celulares que rodean el epitelio del túbulo forman lo que se conoce como **lámina propia** (*LP*) o *tejido limitante*. Como lámina propia, es atípica porque el tejido conjuntivo no es laxo. Por cierto, en circunstancias normales es llamativa la falta de linfocitos y otros tipos celulares relacionados con el sistema inmunitario.

Al examinar el epitelio de los túbulos, descubrimos dos clases de células: una población de células espermatógenas en proliferación y una población no proliferante de células sustentaculares o de Sertoli. Las células de Sertoli son mucho más escasas y pueden reconocerse por sus núcleos pálidos alargados (*Sn*) y su nucléolo conspicuo. El citoplasma de estas células se extiende desde la periferia hasta la luz del túbulo.

Las **células espermatógenas** consisten en generaciones celulares sucesivas dispuestas en capas concéntricas. Así, los espermatogonios (*Sg*) están en la periferia. Los espermatocitos (*Sc*), la mayor parte de los cuales tiene un núcleo grande y redondeado con un patrón cromatínico distintivo (porque su cromatina se está reorganizando), están ubicados por encima de los espermatogonios. La población de espermátides (*Sp*) está formada por una generación o dos y ocupa el sitio más cercano a la luz. Los túbulos de esta fotomicrografía se han identificado de acuerdo con su su etapa de desarrollo. El túbulo del ángulo *superior derecho* está en el estadio VI. En esta etapa la población de espermátides maduras (identificadas por sus cabezas azul oscuro y sus flagelos filiformes eosinófilos que sobresalen hacia la luz) está en proceso de liberarse (espermiogénesis). La generación más joven de espermátides está compuesta por células redondeadas, cada una con un núcleo esferoidal. Siguiendo el sentido de las agujas del reloj, el túbulo que se señala como en estadio VII está levemente más avanzado. Aquí las espermátides maduras han desaparecido. Al progresar hacia el estadio VIII, que corresponde al túbulo que está contra el borde inferior de la fotomicrografía se ve que la población de espermátides está sufriendo un cambio en la forma de los núcleos. Obsérvense los núcleos con un polo ahusado (*flechas*). En el túbulo que está contra el borde superior de la fotomicrografía (estadio XI) se ve una maduración mayor de las espermátides. Por último, en el túbulo señalado en estadio II, que está a la *izquierda*, la maduración de las espermátides luminales es levemente mayor y con el inicio del nuevo ciclo (estadio I) ahora hay una población de espermátides nuevas. Mediante el examen de la población de espermátides y la determinación de la cantidad de generaciones (p. ej., una o dos) y del grado de maduración existente es posible calcular, con la ayuda de una tabla, el estadio de un túbulo determinado.

BV, vasos sanguíneos
L, lóbulo
LC, células de Leydig
LP, lámina propia
S, tabiques de tejido conjuntivo
Sc, espermatocitos
Sg, espermatogonios
Sn, núcleos de células de Sertoli
Sp, espermátides
TA, túnica albugínea
X, corte tangencial de un túbulo seminífero en el cual no se ve la luz
flechas, núcleos de espermátides con modificaciones iniciales de su forma


S
X
BV
L
S
TA
X
X
S

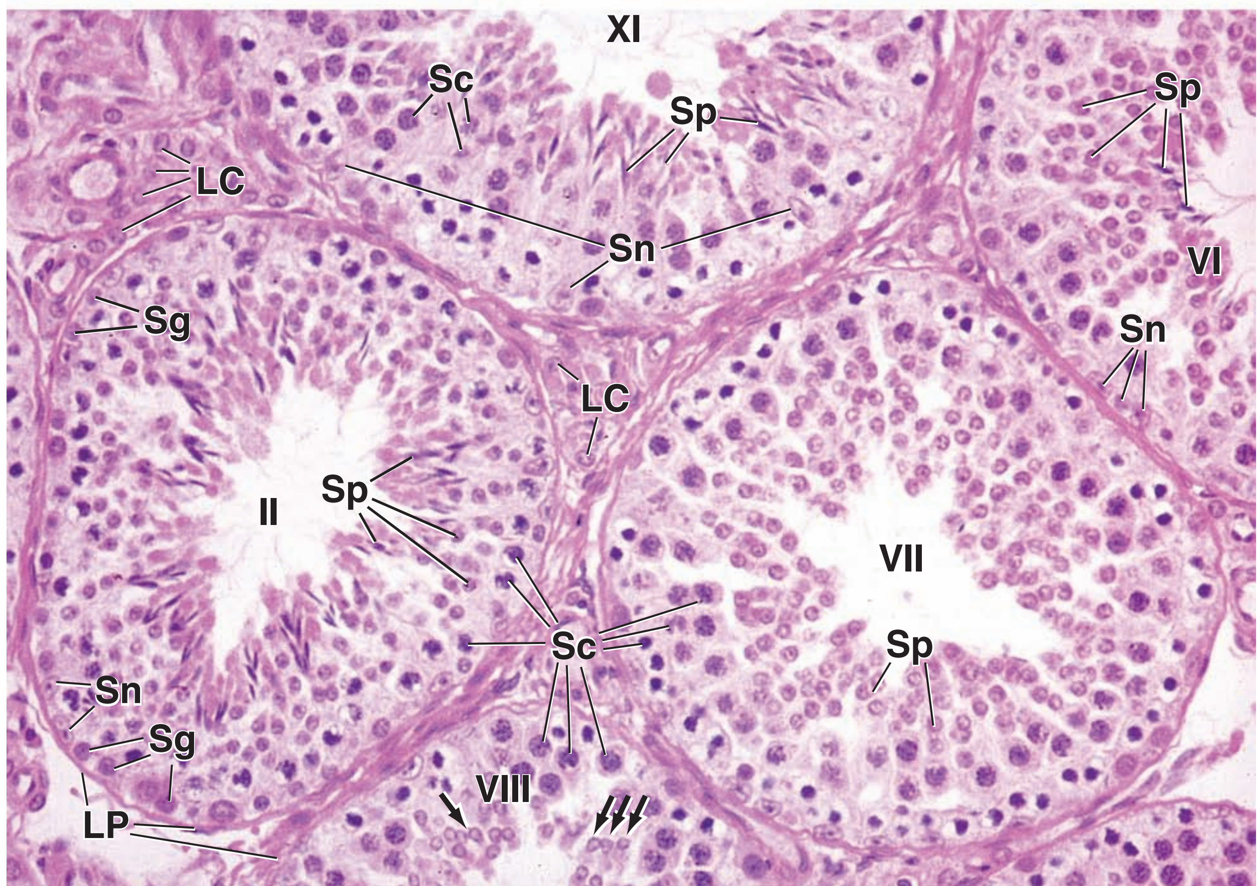
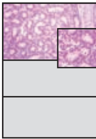

XI
Sc
Sp
Sp
LC
Sn
VI
Sg
Sn
LC
Sp
II
VII
Sc
Sp
Sn
Sg
VIII
LP

LÁMINA 87 Testículo II

Mientras que el testículo maduro se caracteriza por los túbulos seminíferos, el órgano inmaduro se caracteriza por la presencia de cordones celulares formados por un epitelio de **células sustentaculares (de Sertoli)** que rodean **gonocitos** ocasionales, los cuales son los precursores de los **espermatogonios** que derivan de las células germinativas primordiales que invadieron la gónada embrionaria en formación. En la pubertad, estos cordones se canalizan y los gonocitos inician las múltiples divisiones que dan origen a los espermatogonios que, a su vez, se dividirán y se diferenciarán en los espermatozoides maduros. Los **túbulos seminíferos** terminan como **túbulos rectos (tubuli recti)** que están revestidos sólo por las células de Sertoli. Los túbulos rectos desembocan en la **red testicular** que es una serie compleja de conductos anastomosados en el mediastino testicular que constituye la terminación del sistema de conductos intratesticulares.



Testículo prepuberal, neonato humano, H&E, 180×, recuadro 360×.

En el testículo antes de la pubertad o en el testículo pospuberal que no ha descendido faltan los diversos tipos de células germinativas representativas de la espermatogénesis en los túbulos seminíferos maduros. En lugar de ello, los "túbulos" están representados por cordones de células que carecen de luz. Los **cordones seminíferos** exhiben la misma tortuosidad que en el adulto; la túnica albugínea (*TA*), aunque es más delgada, tiene el mismo espesor relativo. Los cordones seminíferos tienen un diámetro mucho menor que los túbulos del adulto y están compuestos por dos tipos celulares: el gonocito (espermatogonio de primera generación) derivado de la célula germinativa primordial que migra desde el saco vitelino hasta la gónada en desarrollo en el embrión; y una célula que se parece a las células de Sertoli del adulto. Este último tipo celular predomina y forma la mayor parte del cordón. Las células son cilíndricas y sus núcleos están cercanos a la membrana basal. Los **gonocitos** (*G*) son los precursores de las células germinativas definitivas o espermatogonios. Son células redondeadas con un núcleo esferoidal ubicado en su centro. El citoplasma se tiñe muy poco y suele aparecer como un anillo claro alrededor del núcleo. Esto le da al gonocito un aspecto distintivo en los cortes histológicos (*recuadro*). Por lo general, los gonocitos se sitúan en la periferia del cordón, pero muchos también aparecen con una ubicación más central. Los gonocitos dan origen a los espermatogonios que comienzan a proliferar en los varones de entre 10 y 13 años de edad. El epitelio seminífero entonces se puebla con células en diversas etapas de la espermatogénesis, como se ve en el adulto.

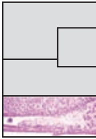
Los cordones seminíferos están rodeados por una capa o dos de células con evaginaciones largas y núcleos aplanados. Desde el punto de vista ultraestructural, parecen fibroblastos y dan origen a las células mioides peritubulares del adulto.

Las células intersticiales (de Leydig) son muy obvias en el neonato, lo cual es un reflejo de los efectos residuales de las hormonas maternas. Sin embargo, estas células involucionan y no vuelven a ser obvias hasta la pubertad. En este preparado, las **células de Leydig** (*LC*) aparecen entre los cordones (*recuadro*). Son ovoides o poliédricas y están muy apiñadas, de modo que las células contiguas entran en contacto. En general, tienen el mismo aspecto que las células de Leydig del adulto.



Mediastino testicular, testículo, simio, H&E, 65×.

En la parte posterior del testículo, el tejido conjuntivo de la túnica albugínea se extiende más profundamente dentro del órgano. Esta extensión interna del tejido conjuntivo recibe el nombre de **mediastino testicular.** Contiene una red de conductos anastomosados llamada **red testicular.** En la fotomicrografía sólo aparece una pequeña parte del mediastino testicular (*MT*). La imagen incluye además algunos túbulos seminíferos (*ST*) en la *parte superior* y por casualidad el sitio donde uno de los túbulos desemboca en la red testicular (*RT*). Esto puede verse en la región delimitada por el *rectángulo*, que se muestra con más aumento en la fotomicrografía de abajo. Como ya se mencionó, los túbulos seminíferos se disponen formando un asa cuyos extremos están unidos a la red testicular. Los túbulos seminíferos desembocan en la red testicular mediante un túbulo recto. Los túbulos rectos son muy cortos y están revestidos por células similares a las de Sertoli; no tienen células germinativas.



Túbulo recto, testículo, simio, H&E, 400×.

El túbulo recto (*TR*) de esta fotomicrografía parece que termina de un lado antes que del otro. Esto es simplemente un reflejo del ángulo de corte. Sin embargo, en el sitio donde termina el **túbulo recto,** el revestimiento epitelial se torna súbitamente cúbico. Aquí se inicia la red testicular, la cual es un sistema de conductos anastomosados que desemboca en los conductillos eferentes. Las células del revestimiento epitelial de la red testicular a veces son más aplanadas que cúbicas o, en otras ocasiones, pueden tener un aspecto cilíndrico bajo. Es típico que posean un solo cilio, pero éste no es fácil de ver en los cortes de rutina teñidos con H&E.

El tejido conjuntivo del mediastino es muy denso pero no tiene otras características especiales, ni presenta musculo liso. Los adipocitos (*AC*) y los vasos sanguíneos (*BV*), particularmente las venas de variados tamaños, se encuentran presentes en el tejido conjuntivo.

AC, adipocitos
BV, vasos sanguíneos
G, gonocitos
LC, células de Leydig
MT, mediastino testicular
RT, red testicular
ST, túbulos seminíferos
TA, túnica albugínea
TR, túbulo recto

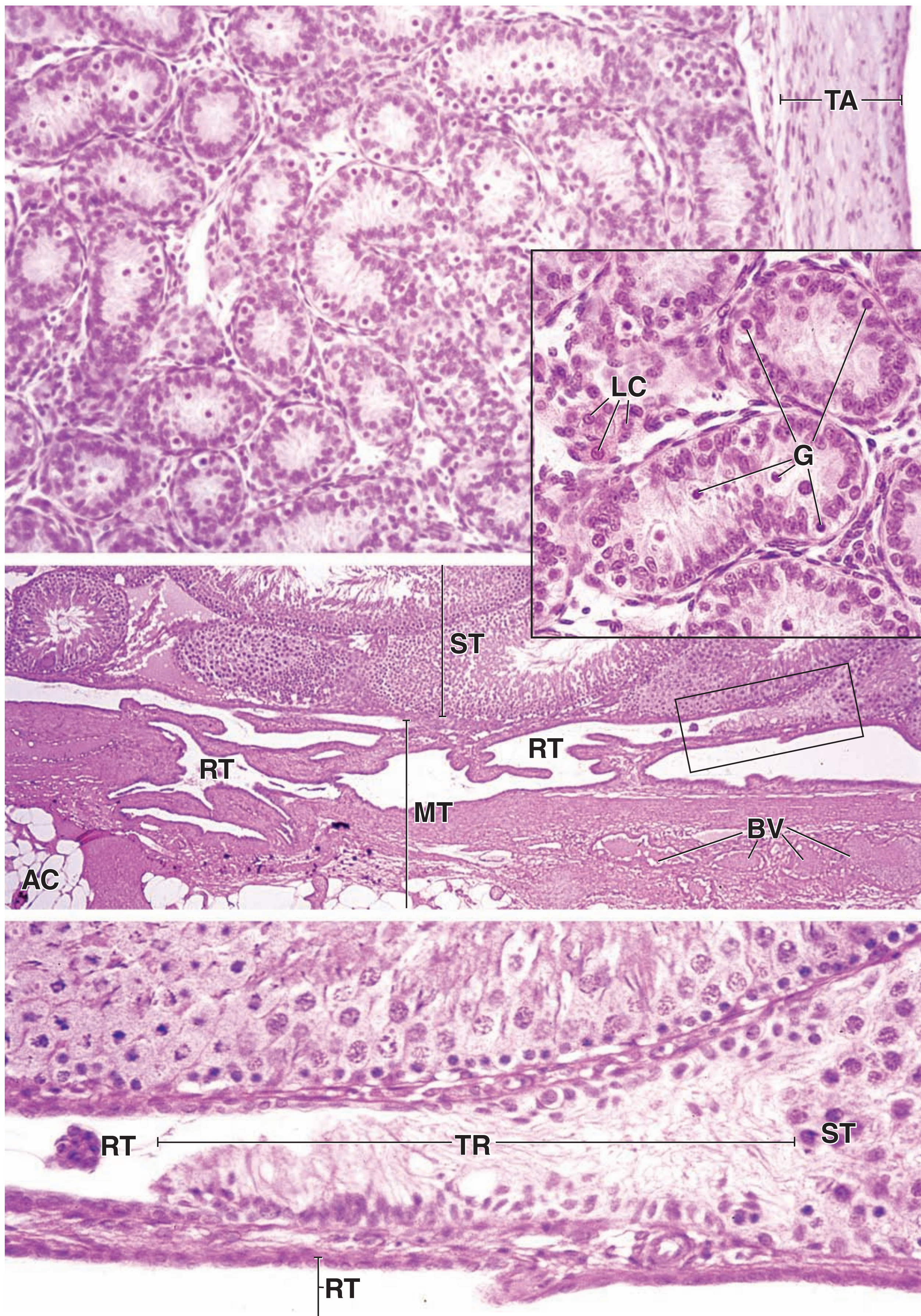
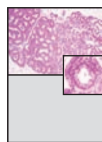

TA
LC
G
ST
RT
RT
MT
BV
AC
RT
TR
ST
RT

LÁMINA 88 Conductillos eferentes y epidídimo

La **red testicular,** a su vez, está conectada mediante ~20 **conductillos eferentes** (**ductuli efferentes**; restos de nefronas del mesonefros embrionario) con el **conducto del epidídimo**. Éstos son los primeros elementos de la vía espermática del sistema genital masculino. La mayor parte de las secreciones de los túbulos seminíferos se reabsorbe en los conductillos eferentes. La cubierta muscular característica de la vía espermática aparece recién en el inicio de los conductillos eferentes. El conducto del epidídimo es un tubo muy enrollado de 4 m a 6 m de longitud; los espermatozoides maduran mientras atraviesan su longitud y adquieren movilidad y la capacidad de fecundar un óvulo. Esta maduración también es dependiente de los andrógenos y comprende cambios en la membrana plasmática del espermatozoide y la adición al glucocáliz de glucoproteínas secretadas por las células epiteliales epididimarias.



Conductillos eferentes, testículo-epidídimo, simio, H&E, 60×; recuadro 360×.

Alrededor de 12 a 20 **conductillos eferentes** salen del testículo y comunican la red testicular con el conducto del epidídimo. Cada uno de los conductillos eferentes se retuerce y se enrolla en espiral para formar una serie de estructuras cónicas; en conjunto, éstas constituyen la parte inicial de la cabeza del epidídimo. Cuando se examina en un corte histológico, los conductillos exhiben contornos bastante irregulares a causa de sus giros y tortuosidades. Esto es obvio en el *lado derecho* de la fotomicrografía.

El epitelio que reviste los conductillos eferentes tiene la particularidad de que los grupos de células cilíndricas altas alternan con grupos de células cúbicas, y esto imparte a la superficie luminal un aspecto irregular. Así se generan pequeñas depresiones con forma de cuenco en los sitios en los que el epitelio contiene grupos de células cúbicas o cilíndricas bajas. Es típico que estas células más bajas exhiban una superficie apical semejante a la de un borde en cepillo a causa de las microvellosidades que poseen (*punta de flecha*, *recuadro*). En cambio, la superficie basal del conductillo tiene un contorno liso (v. fotomicrografía de abajo y *recuadro*). Algunas células, en general las cilíndricas altas, poseen cilios (*C*) (*recuadro*). Mientras que las células ciliadas ayudan a mover el contenido del túbulo hacia el epidídimo, las células con las microvellosidades tienen a su cargo sobre todo la absorción de líquido desde la luz. Además de las células cilíndricas y cúbicas también están las células basales; por esta razón, el epitelio se clasifica en seudocilíndrico estratificado. Las células basales tienen poco citoplasma y supuestamente sirven como células madre.

Los conductillos eferentes poseen una capa delgada de células musculares lisas (*SM*, *recuadro*) de disposición circular. El músculo está cerca de la superficie basal de las células epiteliales, de la cual lo separa sólo muy poca cantidad de tejido conjuntivo (*CT*, *recuadro*). A causa de su asociación estrecha, el músculo liso puede pasar inadvertido o identificarse erróneamente como tejido conjuntivo. El músculo liso facilita el movimiento del contenido luminal del conductillo hacia el conducto del epidídimo.



Epidídimo, simio, H&E, 180×.

El **epidídimo**, en virtud de su forma, se divide en una cabeza, un cuerpo y una cola. La parte inicial de la cabeza contiene el **conducto del epidídimo**, que es un conducto contorneado individual en el que desembocan los conductillos eferentes. Al principio, el conducto está muy contorneado pero se torna menos tortuoso en el cuerpo y la cola. Un corte a través de la **cabeza del epidídimo**, como se muestra en la fotomicrografía de arriba, secciona el conducto del epidídimo en varios sitios y, como sucede con los conductillos eferentes, genera contornos de diferentes formas.

El epitelio contiene dos tipos celulares distintos: células cilíndricas altas y células basales, semejantes a las de los conductillos eferentes. En consecuencia, este epitelio también es seudocilíndrico estratificado. Las células cilíndricas son más altas en la cabeza del epidídimo y reducen su altura conforme se llega a la cola. La superficie celular libre posee **estereocilios** (*SC*), que son microvellosidades muy largas, irregulares y ramificadas. Durante la preparación del tejido se adhieren entre sí para formar las estructuras ahusadas finas que característicamente se ven con el microscopio óptico. Los núcleos de las **células cilíndricas** son alargados y están ubicados a una distancia moderada de la base celular. Se distinguen con facilidad de los núcleos redondos de las **células basales** que están cercanos a la membrana basal. Entre otras características obvias de las células cilíndricas pueden mencionarse el aparato de Golgi supranuclear muy grande (que no se ve con este aumento), acumulaciones de pigmento (*P*) y muchos lisosomas (demostrables con las técnicas adecuadas).

A causa de la altura poco habitual de las células cilíndricas y, de nuevo, de la tortuosidad del conducto, en algunos sitios aparece una luz irregular; por cierto, hasta es posible hallar "islotes" de epitelio intraluminales (v. *flechas*, fotomicrografía de arriba). Estas imágenes se explican por los giros súbitos del conducto que determinan que la pared epitelial de un lado de la estructura tubular se seccione en forma parcial. Por ejemplo, un corte en el plano indicado por la *flecha de dos puntas* crearía un islote epitelial aislado de este tipo.

Una capa delgada de músculo liso rodea el conducto y tiene un aspecto similar al de la asociada con los conductillos eferentes. Sin embargo, en la porción terminal del epidídimo, la cubierta de músculo liso adquiere un espesor mayor y aparecen fibras longitudinales. Por fuera de la cubierta de músculo liso hay una pequeña cantidad de tejido conjuntivo (*CT*) que mantiene juntos los bucles del conducto y contiene los vasos sanguíneos (*BV*) y los nervios.

AT, tejido adiposo
BV, vasos sanguíneos
C,cilios
CT, tejido conjuntivo
P, pigmento
SC, estereocilios
SM, músculo liso
punta de flecha (recuadro), superficie semejante a un borde en cepillo
flechas,"islotes" de epitelio intraluminal

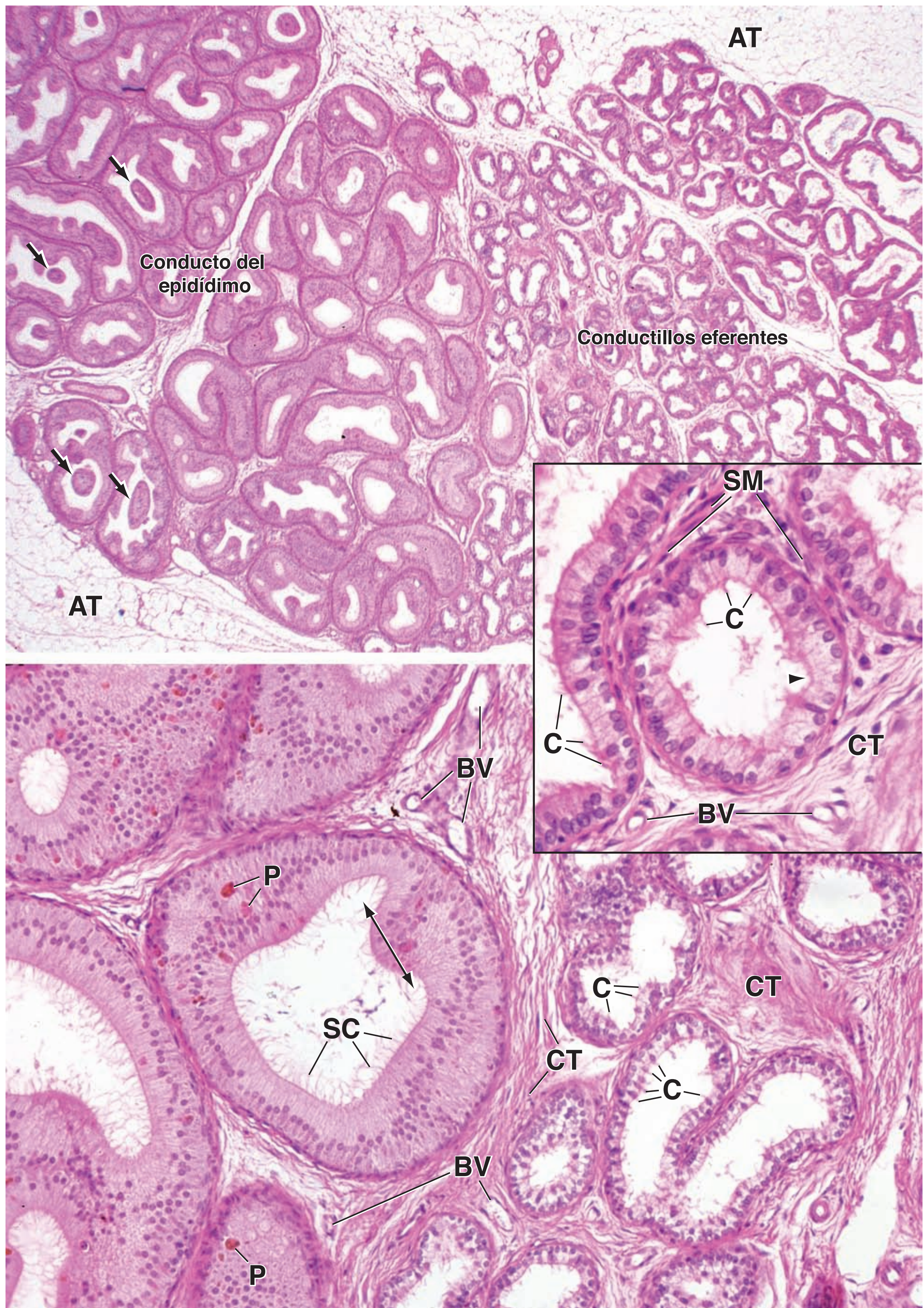

AT
Conducto del epidídimo
Conductillos eferentes
AT
SM
C
C
CT
BV
BV
P
SC
C
CT
CT
C
BV
P

LÁMINA 89 Cordón espermático y conducto deferente

El **conducto deferente** se continúa desde el conducto del epidídimo en la forma de un tubo de pared muscular gruesa que abandona el escroto y atraviesa el conducto inguinal como parte del condón espermático. Después de pasar por el anillo inguinal profundo sigue por la pelvis por detrás de la vejiga donde se une con el conducto excretor de la vesícula seminal para formar el **conducto eyaculador**. Luego el conducto eyaculador perfora la próstata y desemboca en la **uretra**.

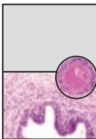
Los espermatozoides maduros se almacenan en la porción terminal (cola) del conducto del epidídimo. Estos espermatozoides son expulsados hacia el conducto deferente por las contracciones intensas de las tres capas musculares lisas del conducto deferente después de la estimulación nerviosa adecuada. La contracción del músculo liso del conducto deferente continúa desplazando los espermatozoides a través del conducto eyaculador hacia la uretra durante el reflejo de la eyaculación. Las vesículas seminales (v. lámina 91) no son sitios de almacenamiento de espermatozoides sino que secretan un líquido con una gran cantidad de fructosa que forma parte del semen. La fructosa es el sustrato metabólico principal de los espermatozoides.



Cordón espermático, ser humano, H&E, 80 ×.

En esta fotomicrografía se muestra un corte transversal del **conducto deferente** y parte de los vasos y los nervios que lo acompañan en el cordón espermático. La pared del conducto deferente es muy gruesa debido sobre todo a la gran cantidad de músculo liso que contiene. El músculo se contrae cuando se extrae el tejido para su preparación, de ahí que se formen pliegues longitudinales en la mucosa. Por esta razón, en los cortes histológicos transversales la luz (*L*) suele ser irregular.

El músculo liso del conducto deferente está organizado en una capa longitudinal externa gruesa (*SM[L]*), una capa circular media gruesa (*SM[C]*) y una capa longitudinal interna más delgada (*SM[L]*). Entre el epitelio y la capa longitudinal interna de músculo liso hay una capa de tejido conjuntivo laxo de espesor moderado que corresponde a la lámina propia (*LP*). El tejido conjuntivo que rodea inmediatamente el conducto deferente contiene nervios y vasos sanguíneos menores que inervan e irrigan, respectivamente, este conducto. En efecto, puede verse que algunos de estos vasos penetran la capa longitudinal externa de músculo liso (*asteriscos*).



Conducto deferente, ser humano, H&E, 320 ×; recuadro 250 ×.

El revestimiento epitelial del **conducto deferente** consiste en un epitelio seudocilíndrico estratificado con estereocilios (*puntas de flecha*). Se parece al epitelio del conducto del epidídimo pero las células no son tan altas. Los núcleos alargados de las células cilíndricas se distinguen con facilidad de los núcleos redondeados de las células basales (*flechas*). El epitelio está apoyado sobre un tejido conjuntivo laxo que se extiende hasta el músculo liso; no se describe una submucosa.

Una característica exclusiva del cordón espermático es la presencia de un plexo de venas atípicas (**plexo pampiniforme**) que se origina en las venas espermáticas. Estos vasos reciben sangre de los testículos (el plexo pampiniforme también recibe tributarias desde el epidídimo). El plexo es una red de vasos anastomosados que ocupan la mayor parte del cordón espermático. En el ángulo *superior derecho* de la fotomicrografía de arriba aparecen cortes de varias de estas venas (*BV*), junto con unos cuantos nervios (*N*). La característica poco habitual de estas venas es su pared muscular gruesa que, a primera vista, da la impresión de pertenecer a una arteria y no a una vena. La inspección minuciosa de estos vasos (*recuadro*) permite comprobar que la mayor parte de la pared vascular está compuesta por dos capas de músculo liso: una capa circular externa *SM(C)* y una capa longitudinal interna *SM(L)*.

BV, vasos sanguíneos
L, luz del conducto deferente
LP, lámina propia
Lu, luz de vaso sanguíneo
N, nervio
SM(C), capa circular de músculo liso
SM(L), capa longitudinal de musculo liso
puntas de flecha, estereocilios
flechas, núcleo de célula basal
asteriscos, arterias pequeñas que irrigan el conducto deferente

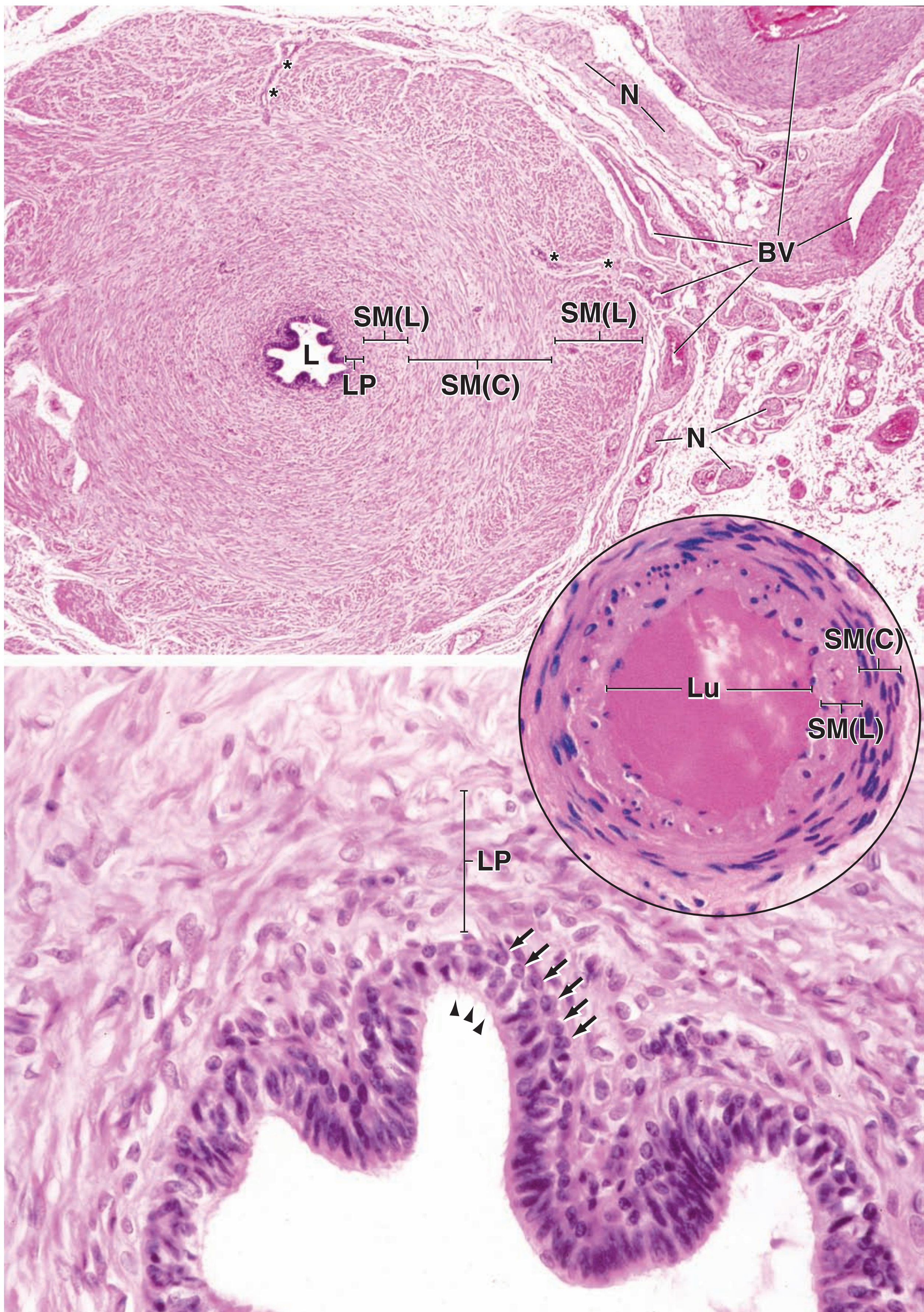
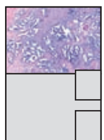

*
*
N
BV
*
*
SM(L)
SM(L)
L
LP
SM(C)
N
SM(C)
Lu
SM(L)
LP

LÁMINA 90 Próstata

La **próstata** es la glándula accesoria más grande del sistema genital masculino. Está compuesta por 30 a 50 **glándulas tubuloalveolares** que rodean la uretra proximal. Debido a esta relación, un trastorno habitual de la edad avanzada conocido como hiperplasia prostática benigna puede producir la obstrucción parcial o total de la uretra.

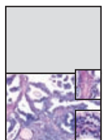
Las glándulas prostáticas se organizan en tres capas concéntricas: una capa mucosa, una capa submucosa y una capa periférica que contiene las glándulas prostáticas principales. Las glándulas mucosas secretan directamente en la uretra; los otros dos grupos de glándulas envían sus secreciones a través de conductos que desembocan en los senos prostáticos en la pared posterior de la uretra. Todas las glándulas están formadas por un epitelio seudocilíndrico estratificado que secreta varios componentes de semen, como la fosfatasa ácida, el ácido cítrico (un nutriente para los espermatozoides) y la fibrinolisina (que sirve para licuar el semen). Aglomeraciones de células epiteliales muertas y productos de secreción precipitados forman las **concreciones prostáticas** en los alvéolos glandulares; estas concreciones son una característica distintiva que contribuye a la identificación de la próstata.

La estroma se caracteriza por muchos haces pequeños de músculo liso de modo que también puede describirse como una **estroma fibromuscular**. La contracción de este músculo, que ocurre durante la eyaculación, expulsa la secreción prostática hacia la uretra. Alrededor de la glándula hay una cápsula fibroelástica que también contiene haces musculares lisos pequeños.



Próstata, ser humano, H&E, 47 ×.

En esta fotomicrografía se ve con poco aumento una parte de la **próstata.** En el ángulo *superior izquierdo* aparece una pequeña sección de la cápsula (*Cap*) de la glándula. El resto del campo contiene los componentes glandulares y de la estroma de la próstata. Los tubuloalvéolos secretores prostáticos tienen formas muy variables, como es obvio en la fotomicrografía. Pueden aparecer como túbulos simples, alvéolos aislados, alvéolos ramificados o túbulos ramificados. Los cortes alveolares tangenciales pueden producir incluso imágenes de “islotes epiteliales” (*puntas de flechas*) en la luz alveolar. Esto se debe al contorno muy irregular de la superficie epitelial. También hay que destacar que muchos de los alvéolos pueden exhibir una estructura rudimentaria (*flechas*). Éstos simplemente se hallan en un estado inactivo y se ven cada vez con más frecuencia conforme aumenta la edad de la persona. Como ya se mencionó, las aglomeraciones de células epiteliales muertas y secreciones precipitadas forman las **concreciones prostáticas** (*C*) en la luz de los alvéolos; éstas aumentan en forma gradual en tamaño y cantidad a medida que pasan los años. Las concreciones se tiñen con la eosina y pueden tener un aspecto laminillar concéntrico, como se muestra claramente en el ángulo *inferior derecho*. Con el tiempo pueden impregnarse de sales de calcio, lo cual las torna fácilmente reconocibles en las radiografías de la región baja del abdomen.



Glándulas y estroma fibromuscular, próstata, ser humano, H&E, 178 ×; recuadro superior 350 ×; recuadro inferior 650 ×.

En esta imagen con más aumento de una porción de la glándula prostática, se ve con claridad la **estroma fibromuscular** que se extiende tanto justo debajo del epitelio secretor de los tubuloalvéolos como en regiones no secretoras más profundas. En el *recuadro superior*, que corresponde al *rectángulo más grande*, la intensidad de la tinción del **músculo liso** (*SM*) lo distingue bien del tejido conjuntivo fibroso de la estroma con el que está íntimamente entremezclado. En la próstata no hay haces ni capas de músculo liso con delimitación nítida sino que más bien el músculo está distribuido aleatoriamente por toda la estroma. De nuevo son obvias las **concreciones prostáticas** (*C*) en las luces alveolares y en un caso el epitelio está comprimido en un grado tal que se torna casi irreconocible. El *recuadro inferior*, que corresponde al *rectángulo más pequeño*, muestra claramente la índole seudoestratificada cilíndrica del epitelio prostático (*Ep*). Junto con las células secretoras cilíndricas altas aparecen las células basales bien delineadas (*puntas de flecha*). Se reconoce un vaso sanguíneo de pequeño calibre situado justo debajo del epitelio por los eritrocitos que hay en su luz. Una infiltración linfocítica parece ocupar la estroma a lo largo del *borde inferior* de esta fotomicrografía, lo cual indica que en la glándula está ocurriendo un proceso inflamatorio.

BV, vaso sanguíneo
C,concreción prostática
Cap, cápsula
Ep, epitelio
L,linfocitos
SM, musculo liso
flechas, alvéolos inactivos
puntas de flechas, fotomicrografía superior, “islotes epiteliales”; fotomicrografía inferior, células basales

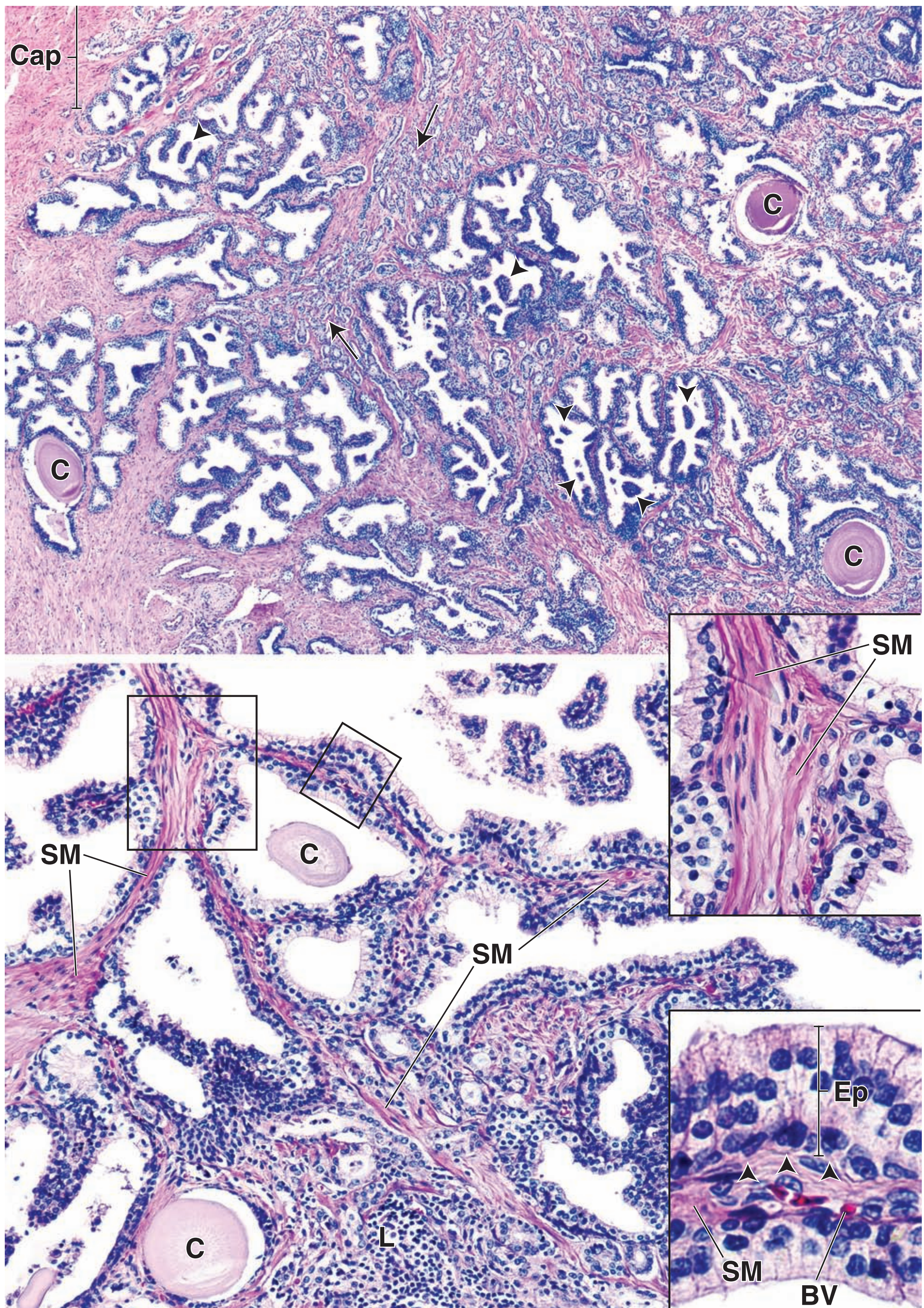
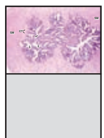

Cap
C
C
C
SM
SM
C
SM
SM
C
L
Ep
SM
BV

LÁMINA 91 Vesícula seminal

Las **vesículas seminales** son evaginaciones del final de cada conducto deferente que forman tubos muy enrollados. Aunque los cortes a través de esta estructura pueden mostrar muchas luces, todas son imágenes de una sola luz tubular continua. Las vesículas seminales están tapizadas por un epitelio seudocilíndrico estratificado que se parece mucho al de la glándula prostática.

La secreción de las vesículas seminales es un material viscoso blanco amarillento que contiene fructosa, otros sacáridos simples, aminoácidos, ácido ascórbico y prostaglandinas. Si bien las prostaglandinas se aislaron inicialmente de la próstata (de ahí su nombre), en las vesículas seminales se sintetizan en gran cantidad. La fructosa es la fuente nutritiva primaria para los espermatozoides en el semen.

La **mucosa** está apoyada sobre una capa gruesa de músculo liso que se continúa en forma directa con la del conducto deferente, desde donde se evagina la vesícula seminal. El músculo liso consiste en una capa circular interna poco nítida y una capa longitudinal externa (compárese con las tres capas del conducto del epidídimo y del conducto deferente, lámina 88) que son difíciles de distinguir. La contracción de la cubierta de músculo liso durante la eyaculación expulsa las secreciones de las vesículas seminales hacia los conductos eyaculadores. Por fuera del músculo liso está el tejido conjuntivo de la adventicia.

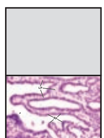


Vesícula seminal, ser humano, H&E, 30×.

Esta fotomicrografía muestra un corte transversal de una **vesícula seminal**. Debido a que se encuentra enrollada la vesícula pareciera tener dos luces, una junto a otra, casi separadas por completo. Sin embargo, están comunicadas de manera que, en efecto, todos los espacios internos son continuos y lo que se ve aquí en realidad es un aspecto bidimensional del enrollamiento del tubo en el espacio.

La **mucosa** de las vesículas seminales se caracteriza por estar muy plegada o arrugada. Los pliegues son de tamaño variable y están típicamente ramificados e interconectados. Los pliegues más grandes pueden formar recesos que contienen otros pliegues más pequeños y cuando se seccionan en sentido oblicuo se ven como arcos de la mucosa que encierran los pliegues más pequeños (*flechas*). Si el plano del corte es perpendicular a la superficie, los pliegues de la mucosa adquieren el aspecto de "vellosidades". En algunas regiones, en particular en la periferia de la luz, los pliegues de la mucosa interconectados adoptan la configuración de alvéolos. No obstante, cada una de estas cavidades es simplemente una estructura en forma de bolsillo que está abierta y en comunicación con la luz general. Por debajo de la superficie mucosa se extiende un tejido conjuntivo laxo muy celular (*CT*) que a su vez está rodeado por músculo liso (*SM*).

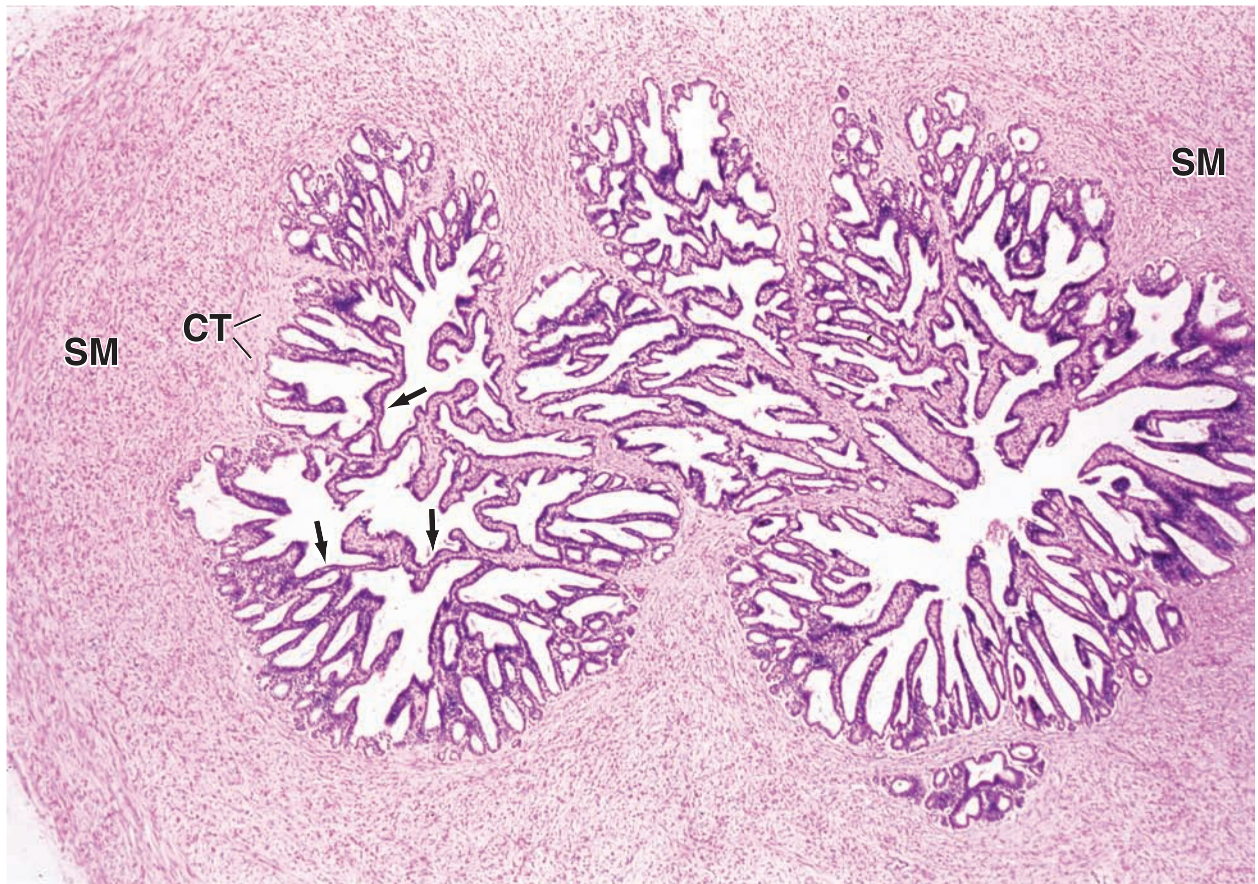
Las vesículas seminales son dilataciones saculares alargadas pares. Cada vesícula consiste en un tubo único plegado y enrollado sobre sí mismo que tiene divertículos ocasionales en su pared. El extremo superior termina en fondo de saco ciego, mientras que el extremo inferior se angosta para dar origen a un conducto recto y estrecho que se une al conducto deferente correspondiente donde vierte su contenido.

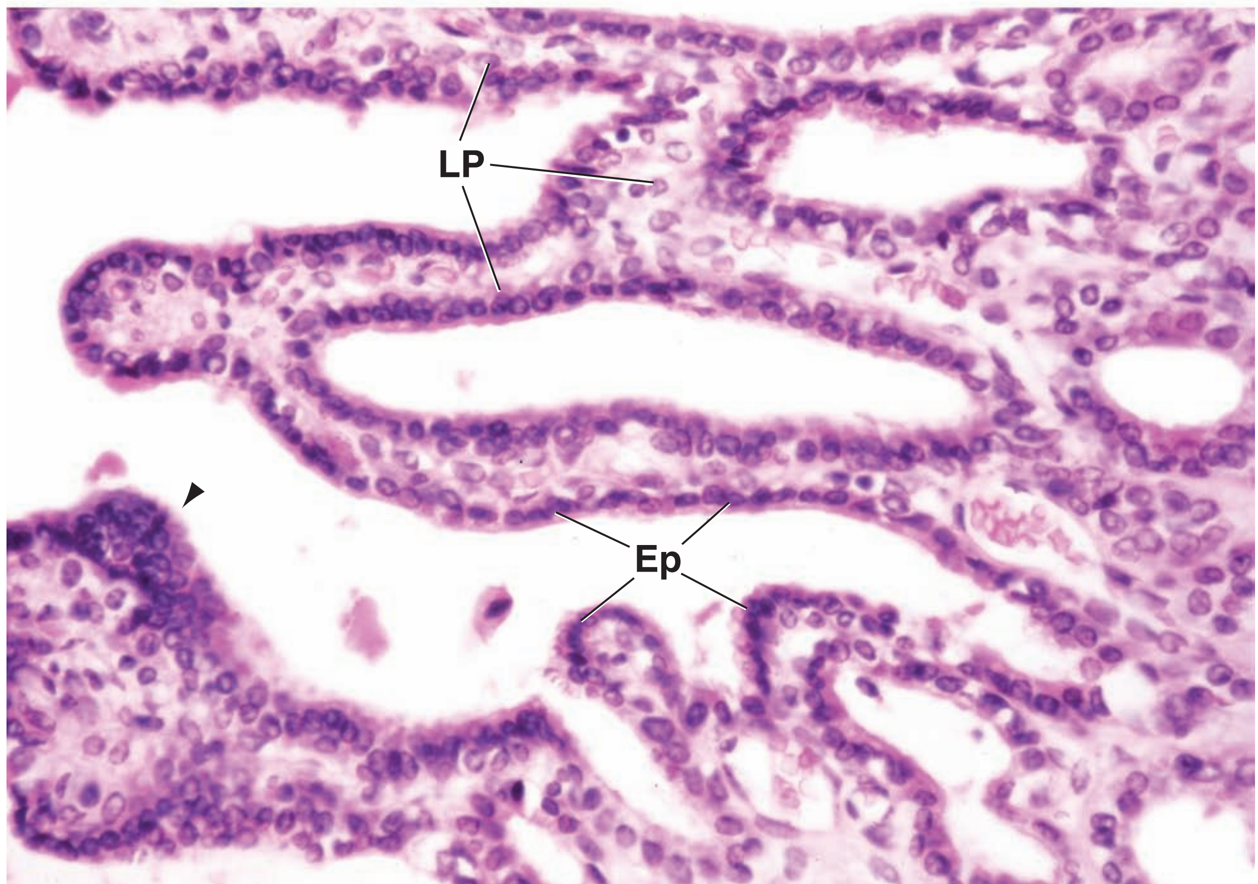


Pliegues de la mucosa, vesícula seminal, ser humano, H&E, 220×.

En este aumento mayor de los pliegues de la mucosa pueden verse el **epitelio** (*Ep*) y el tejido conjuntivo subyacente o **lámina propia** (*LP*). El epitelio se describe como seudoestratificado y está compuesto por células cúbicas o cilíndricas bajas y células basales redondeadas pequeñas. Estas últimas están dispersas al azar entre las células principales más grandes, pero son relativamente escasas. Por esta razón, puede no ser fácil advertir que el epitelio es seudoestratificado. En algunas regiones el epitelio aparece grueso (*punta de flecha*) y, de acuerdo con la disposición de los núcleos, da la impresión de ser multiestratificado. Esto se debe al corte tangencial del epitelio y no corresponde a una estratificación real. La lámina propia de la mucosa está compuesta por un tejido conjuntivo muy celular que tiene algunas células musculares lisas y muchas fibras elásticas.

CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
LP, lámina propia
SM, músculo liso
punta de flecha, corte oblicuo del epitelio
flechas, arcos de la mucosa


SM
CT
SM


LP
Ep

This page intentionally left blank.



23

Sistema genital femenino



GENERALIDADES DEL SISTEMA GENITAL FEMENINO

El sistema genital femenino está compuesto por órganos sexuales internos y estructuras genitales externas.

Los órganos reproductores femeninos internos están localizados en la pelvis mientras que las estructuras genitales externas (genitales externos) están situados en la parte anterior del periné y en conjunto reciben el nombre de **vulva**.

- Los **órganos genitales internos** son los ovarios, las tubas uterinas, el útero y la vagina (fig. 23-1). Están situados sobre todo en la cavidad pélvica y en el periné.
- Los **órganos genitales externos** incluyen el monte del pubis, los labios mayores y menores, el clítoris, el vestíbulo y el orificio de la vagina, el himen y el orificio uretral externo.

Las glándulas mamarias se incluyen en este capítulo debido a que su desarrollo y su estado funcional están directamente relacionados con la actividad hormonal del sistema reproductor femenino. Del mismo modo, la placenta está incluida debido a su relación funcional y física con el útero en el embarazo.

Los órganos genitales femeninos sufren cambios cíclicos regulares desde la pubertad hasta la menopausia.

Los **ovarios**, las **tubas uterinas** y el **útero** de una mujer sexualmente madura sufren marcados cambios estructurales y funcionales relacionados con la actividad nerviosa y las modificaciones de la concentración de las hormonas durante cada **ciclo menstrual** y durante el **embarazo**. Estos mecanismos también regulan la embriogénesis del sistema genital femenino. El inicio del ciclo menstrual, denominado **menarca**, ocurre entre los 9 y los 14 años de edad (la edad promedio de la menarca es 12,7 años) y marca el final de la pubertad y el inicio de la vida reproductiva. Durante esta fase de la vida, el ciclo menstrual tiene una duración promedio de entre 28 y 30 días. Entre los 45 y los 55 años (la edad promedio es 51,4 años), el ciclo menstrual se torna infrecuente y

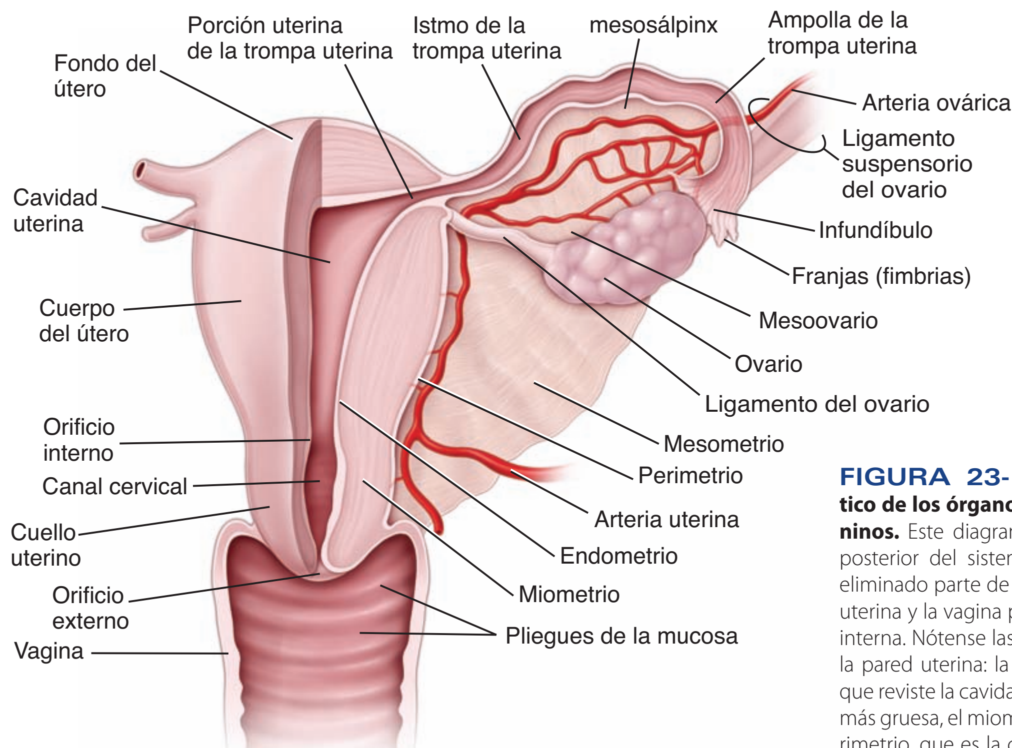


FIGURA 23-1 ▲ **Diagrama esquemático de los órganos sexuales internos femeninos.** Este diagrama corresponde a una vista posterior del sistema genital femenino. Se ha eliminado parte de la pared del útero, la trompa uterina y la vagina para que se vea su estructura interna. Nótense las tres capas bien definidas de la pared uterina: la capa interna, el endometrio que reviste la cavidad uterina; la capa intermedia, más gruesa, el miometrio y la capa externa, el perimetrio, que es la cubierta peritoneal del útero.

finalmente cesa. Este cambio en la función reproductiva que se conoce como **menopausia** o *climaterio* (comúnmente llamado *cambio de vida*). Los ovarios dejan de producir oocitos y detienen su función endocrina de producción de hormonas que regulan la actividad reproductiva. Otros órganos (p. ej., la vagina y las glándulas mamarias) disminuyen en grados variables sus funciones, en particular la actividad secretora.



OVARIO

Las dos funciones principales del ovario son la producción de gametos y la síntesis de hormonas esteroides.

Los **ovarios** poseen dos funciones interrelacionadas: la **gametogénesis** (producción de gametos) y la **esteroidogénesis** (producción de esteroides). En la mujer, la producción de gametos se denomina **ovogénesis**. Los gametos en desarrollo se conocen como **oocitos**; los gametos maduros se denominan **óvulos**.

Los ovarios secretan dos grupos principales de **hormonas esteroides**, los estrógenos y los progestágenos.

- Los **estrógenos** promueven el crecimiento y la maduración de los órganos sexuales internos y externos y producen las características sexuales femeninas que se desarrollan en la pubertad. Los estrógenos también actúan sobre las glándulas mamarias para promover el desarrollo de las mamas al estimular el crecimiento de los conductos y la estroma y la acumulación de tejido adiposo.
- Los **progestágenos** preparan los órganos sexuales internos, sobre todo el útero, para el embarazo al promover cambios secretores en el endometrio (que se comentan en la sección sobre cambios cíclicos endometriales). Los progestágenos también preparan la glándula mamaria para la lactación al promover la proliferación de los lobulillos.

Ambas hormonas desempeñan un papel importante en el ciclo menstrual porque preparan el útero para la implantación de un óvulo fecundado. Si la implantación no ocurre, el endometrio del útero se degenera y sobreviene la menstruación.

Estructura ovárica

En las nulíparas (mujeres que todavía no han tenido hijos), los **ovarios** son estructuras pares blanco rosadas con forma de almendra, que miden unos 3 cm de longitud, 1,5 cm de ancho y 1 cm de espesor. Cada ovario está fijado a la superficie posterior del **ligamento ancho del útero** a través un pliegue peritoneal, el **mesoovario** (v. fig. 23-1). El **polo superior (tubárico)** del ovario está unido a la pared de la pelvis mediante el **ligamento suspensorio del ovario**, que conduce los vasos y los nervios. El **polo inferior (o uterino)** está unido al útero mediante el **ligamento ovárico**. Este ligamento es un resto del **ligamento genital caudal (*gubernaculum*)**, el cordón fibroso embrionario que fija a la gónada en desarrollo al piso de la pelvis. Antes de la pubertad, la superficie del ovario es lisa, pero durante la vida reproductiva adquiere cada vez más cicatrices y se torna irregular debido a las ovulaciones repetidas. En la mujer posmenopáusica, los ovarios tienen aproximadamente un cuarto del tamaño observado durante el periodo reproductivo.

El ovario está compuesto por una corteza y una médula.

Un corte a través del ovario permite ver dos regiones bien definidas:

- La **médula** o **región medular** está ubicada en la porción central del ovario y contiene tejido conectivo laxo, una masa de vasos sanguíneos tortuosos bastante grandes, vasos linfáticos y nervios (fig. 23-2).
- La **corteza** o **región cortical** se encuentra en la porción periférica del ovario y rodea la médula. La corteza contiene los **folículos ováricos** incluidos en un tejido conjuntivo

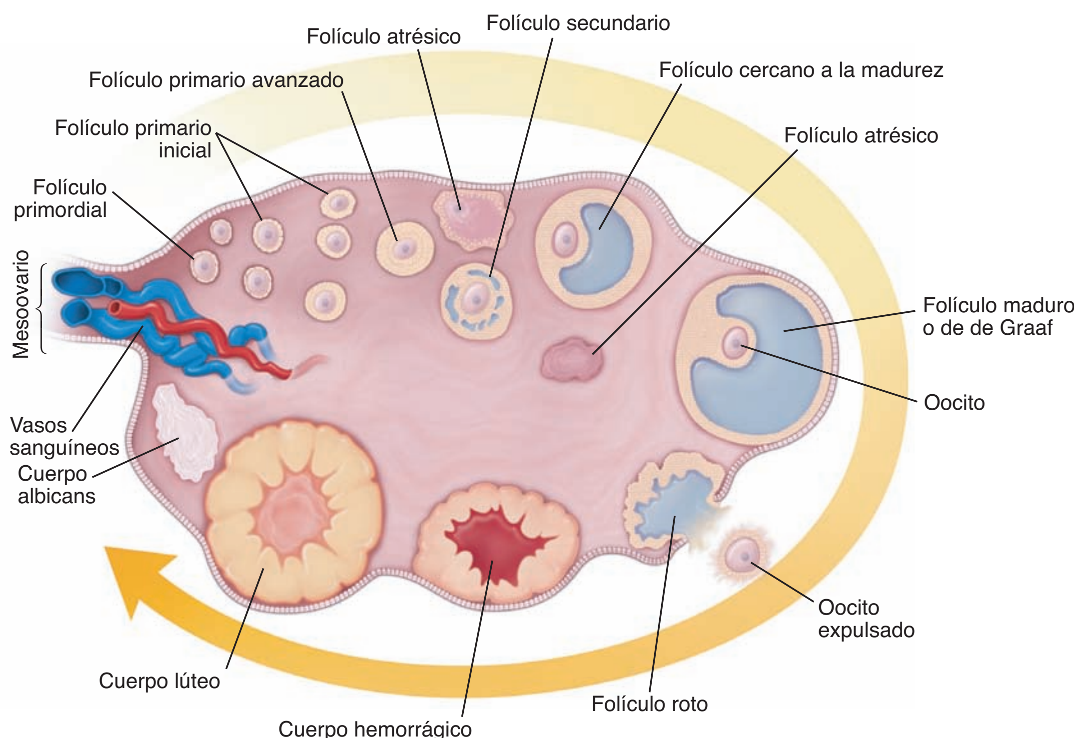


FIGURA 23-2 ▲ Dibujo esquemático de un corte a través del ovario. Este esquema muestra las etapas del desarrollo folicular desde el folículo primario inicial al folículo maduro (de de Graaf). La maduración de los folículos ocurre en la dirección de la flecha. Los cambios en el folículo después de la ovulación conducen al desarrollo del cuerpo lúteo y finalmente al cuerpo albicans. Nótese los vasos sanguíneos muy contorneados en el hilio y en la médula del ovario.

muy celular (lámina 92, pág. 940). En la estroma que rodea los folículos hay fibras de músculo liso dispersas. El límite entre la médula y la corteza no está definido.

El ovario está cubierto por un "epitelio germinativo" en lugar de un mesotelio.

La **superficie del ovario** está cubierta por una capa individual de células cubicas y, en algunas partes, células casi planas. Esta capa celular, conocida como **epitelio germinativo**, se continúa con el mesotelio que tapiza el mesovario. El término *epitelio germinativo* proviene de antaño cuando se creía en forma incorrecta que éste era el sitio de origen de las células germinativas durante el desarrollo embrionario. En la actualidad se sabe que las **células germinativas primordiales** (masculinas y femeninas) tienen un origen extragonadal y migran desde el saco vitelino embrionario hacia la corteza de la gónada embrionaria, donde se diferencian e inducen la diferenciación del ovario. Una capa de tejido conjuntivo denso, la **túnica albugínea**, se localiza entre el epitelio germinativo y la corteza subyacente (lámina 92, pág. 940). Los tumores que se originan a partir de la superficie epitelial del ovario constituyen más del 70 % de los **cánceres ováricos**. El origen de los tumores del epitelio superficial podría relacionarse con la rotura y reparación repetidas del epitelio germinativo que ocurre durante las ovulaciones.

Los folículos ováricos proporcionan un microambiente para el ovocito en desarrollo.

Los **folículos ováricos** de varios tamaños, cada uno con un solo ovocito, están distribuidos en la estroma de la corteza. El tamaño del folículo indica el estado de desarrollo del ovocito. Las etapas iniciales de la ovogénesis ocurren durante la vida fetal cuando las divisiones mitóticas incrementan en forma masiva la cantidad de oogonios (v. sección sobre ovogénesis). Los oocitos presentes en el nacimiento permanecen detenidos en la primera división meiótica de su desarrollo (v. pág. 861). Durante la pubertad, pequeños grupos de folículos sufren un crecimiento y maduración cíclicos. La primera ovulación, generalmente no ocurre hasta después de pasado un año de la menarca o incluso más tiempo. Luego se establece un patrón cíclico de maduración folicular y ovulación que continúa en paralelo con el ciclo menstrual. Normalmente, sólo un ovocito alcanza la madurez total y es liberado desde el ovario durante cada ciclo menstrual.

Es obvio que la maduración y liberación de más de un ovocito en la ovulación conduciría a múltiples cigotos. Durante la vida fértil, una mujer produce sólo alrededor de **400 óvulos maduros**. La mayoría de los 600 000 a 800 000 oocitos primarios que se estima están presentes al momento del nacimiento no completan la maduración y se pierden en forma gradual a través de la atresia, que consiste en la muerte espontánea y la reabsorción ulterior de los oocitos inmaduros. Este proceso comienza ya en el quinto mes de la vida fetal y es mediado por la apoptosis de células que rodean el ovocito. La atresia reduce la cantidad de oocitos primarios en un modo logarítmico a lo largo de la vida desde unos 5 millones en el feto a menos del 20 % de ese valor en el momento del parto. Los oocitos que quedan en la menopausia se degeneran en unos cuantos años.

Desarrollo folicular

Desde el punto de vista histológico, pueden identificarse tres tipos básicos de **folículos ováricos** según su estado de desarrollo:

- **folículos primordiales**;

- **folículos en crecimiento**, que a su vez se subclasifican en folículos primarios y secundarios (o antrales) y
- **folículos maduros** o **folículos** de de Graaf.

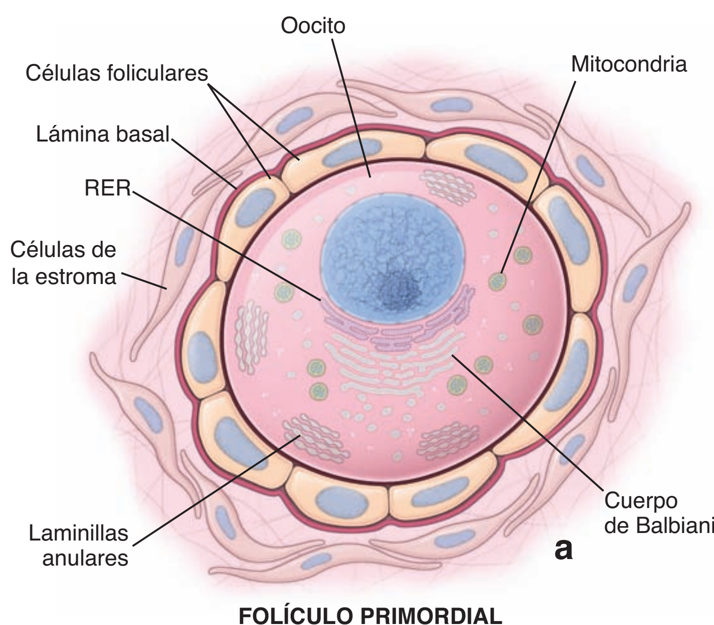
Algunos histólogos y clínicos identifican etapas adicionales en el espectro continuo del desarrollo folicular. En el ovario de la mujer en edad fértil, los folículos se encuentran en todas las etapas del desarrollo, aunque predominan los folículos primordiales.

El folículo primordial es la etapa inicial del desarrollo folicular.

Los **folículos primordiales** recién aparecen en el ovario durante el tercer mes de desarrollo fetal. El crecimiento inicial de los folículos primordiales es independiente de la estimulación por gonadotrofinas. En el ovario maduro, los folículos primordiales se encuentran en la estroma de la corteza justo debajo de la túnica albugínea. Una capa simple de **células foliculares planas** rodea el ovocito (fig. 23-3 y lámina 92, pág. 940). La superficie externa de las células foliculares está limitada por una lámina basal. En esta etapa, el ovocito y las células foliculares que lo rodean están estrechamente adosados entre sí. El ovocito en el folículo mide alrededor de 30 μm de diámetro y posee un núcleo excéntrico voluminoso que contiene cromatina dispersa con precisión y un nucléolo grande o más de uno. El citoplasma del ovocito, conocido como *ovoplasma*, contiene un **cuerpo de Balbiani** (fig. 23-3a). En el nivel ultraestructural, el cuerpo de Balbiani consiste en una acumulación focalizada de vesículas y membranas de Golgi, retículo endoplásmico, centríolos, numerosas mitocondrias y lisosomas. Además, los oocitos humanos contienen **laminillas anulares** y abundantes vesículas pequeñas dispersas a lo largo del citoplasma junto con pequeñas mitocondrias esferoidales. Las laminillas anulares parecen membranas de la envoltura nuclear apiladas. Cada capa de la pila incluye estructuras que son morfológicamente idénticas a los poros nucleares.

El folículo primario es la primera etapa en el desarrollo del folículo en crecimiento.

A medida que el **folículo primordial** se desarrolla en un **folículo en crecimiento**, ocurren cambios en el ovocito, en las células foliculares y en la estroma contigua. Inicialmente, el ovocito aumenta de tamaño y las células foliculares aplanadas circundantes proliferan y se tornan cúbicas. En esta etapa, es decir, cuando las células foliculares se tornan cúbicas, el folículo recibe el nombre de **folículo primario**. A medida que el ovocito crece, secreta proteínas específicas que se ensamblan en una cubierta extracelular denominada **zona pelúcida**. Esta zona aparece entre el ovocito y las células foliculares contiguas (fig. 23-4). La zona pelúcida en los seres humanos está compuesta por tres clases de **glucoproteínas de la zona pelúcida (ZP)**, denominadas **ZP-1** (de 80 kDa a 120 kDa), **ZP-2** (de 73 kDa) y **ZP-3** (de 59 kDa a 65 kDa) que están sulfatadas y son ácidas. De las tres, la más importante es la ZP-3, que actúa como receptora para la unión del espermatozoide y como inductora de la reacción acrosómica (v. pág. 908). Se cree que la ZP2 actúa como una proteína secundaria para la unión del espermatozoide y la ZP1 aún no se ha caracterizado desde el punto de vista funcional. En la microscopia óptica, la zona pelúcida puede verse con claridad como una capa homogénea y refráctil que se tiñe con intensidad con colorantes acidófilos y con el ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS) (lámina 92, pág. 940). Recién se torna visible cuando el ovocito, rodeado por una capa simple de células foliculares cúbicas o cilíndricas, ha alcanzado un diámetro de 50 μm a 80 μm.



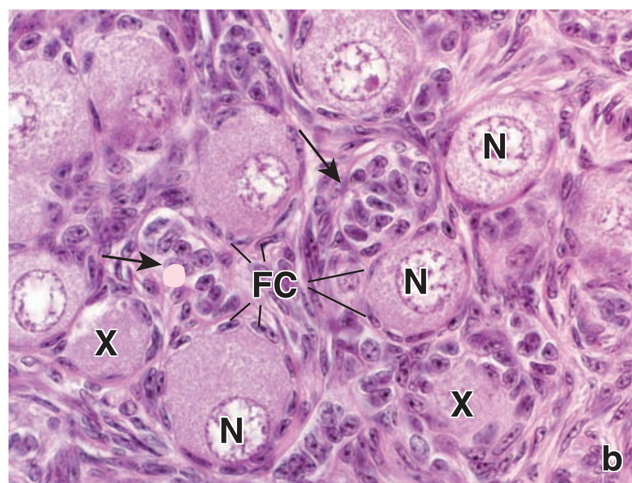
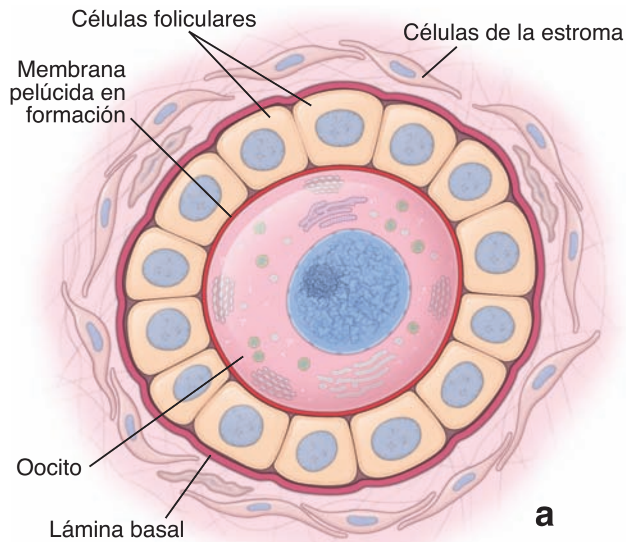


FIGURA 23-3 ▲ Folículo primordial. a. Diagrama esquemático de un folículo primordial que muestra el ovocito detenido en la profase de la primera división meiótica. El ovocito está rodeado muy de cerca por una capa simple de células foliculares aplanadas. La capa superficial de estas células está separada del tejido conjuntivo por una lámina basal. El ovoplasma contiene orgánulos característicos, como se observan con el microscopio electrónico, incluidos el cuerpo de Balbiani, las laminillas anulares y las mitocondrias esferoidales pequeñas. **b.** Esta fotomicrografía de los folículos primordiales muestra los oocitos rodeados por una capa simple de células foliculares aplanadas (*FC*). A menudo, el núcleo (*N*) del ovocito se encuentra en una posición excéntrica. Se señalan dos oocitos en los cuales el núcleo no está incluido en el plano de corte (*X*). En forma similar, hay dos folículos (*flechas*) que se cortaron tangencialmente y por ello sólo se ven las células foliculares y no el ovocito que ha quedado en otro plano. 640 ×.



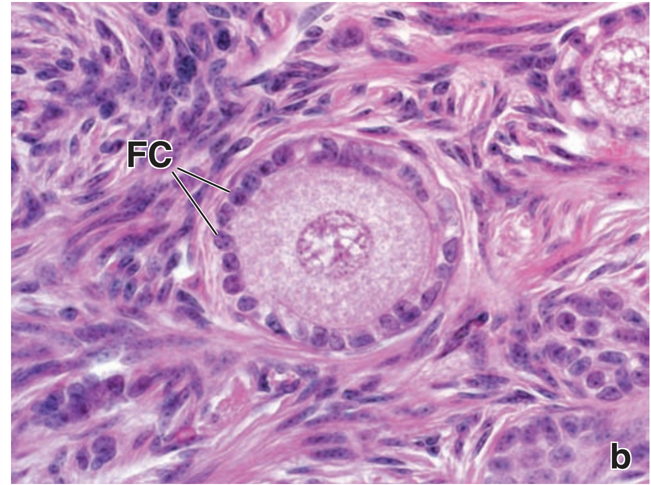


FIGURA 23-4 ▲ **Folículo primario inicial. a.** Dibujo esquemático de un folículo primario en una etapa inicial de desarrollo. Se debe notar la formación de la membrana pelúcida entre el ovocito y las células foliculares contiguas. Una capa simple de células foliculares cúbicas rodea el ovocito en crecimiento. **b.** Fotomicrografía de un folículo primario. Obsérvese la capa de células foliculares (*FC*) bien definida que rodea el ovocito. 640 ×.

Las células foliculares sufren estratificación para formar la capa granulosa del folículo primario.

A través de una proliferación mitótica rápida, la capa simple de células foliculares da origen a un epitelio estratificado, la **membrana granulosa (capa granulosa)**, que rodea el ovocito. Las células foliculares ahora se identifican como **células de la granulosa**. La lámina basal mantiene su posición entre la capa más externa de las células foliculares, que se tornan cilíndricas, y la estroma de tejido conjuntivo.

Durante el crecimiento folicular, se desarrollan extensas uniones de hendidura entre las células de la granulosa. A diferencia de las células de Sertoli en los testículos, sin embargo, la capa basal de las células de la granulosa no posee uniones herméticas (*zonulae occludens*) intrincadas, lo cual indica la falta de una barrera hematofolicular.

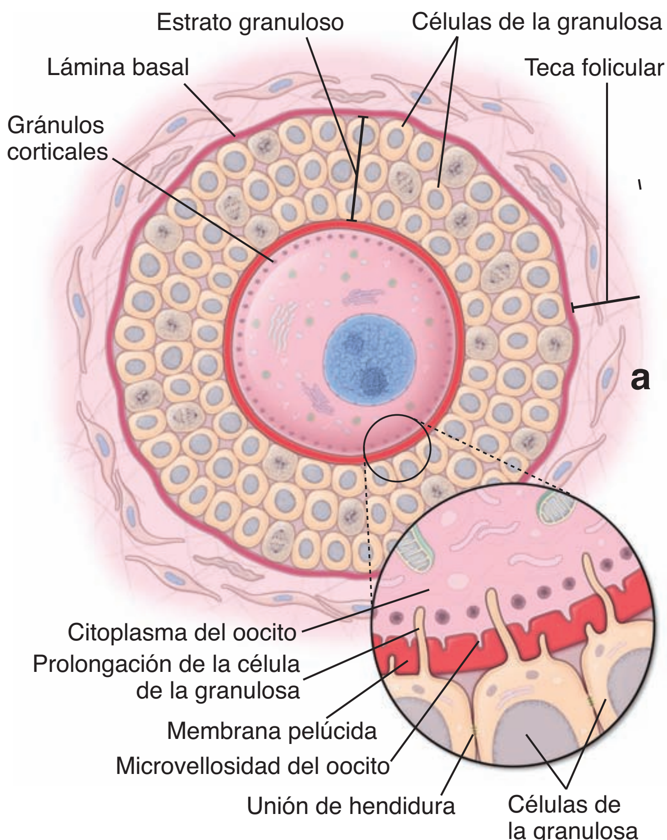




FIGURA 23-5 ▲ **Folículo primario avanzado. a.** Dibujo esquemático de un folículo primario avanzado que muestra una acumulación multiestratificada de células de la granulosa (diferenciadas a partir de células foliculares) que rodean el ovocito. Se debe notar que la capa más interna de las células de la granulosa es contigua a la membrana pelúcida y la capa más externa de estas células se localiza en la lámina basal, que es acontigua a las células de la estroma, ahora denominadas *teca folicular*. El cuerpo de Balbiani en esta etapa se reorganiza en múltiples unidades de Golgi y en el citoplasma aparecen gránulos corticales. La *ampliación en forma de círculo* ilustra la ultraestructura del ovocito y las células foliculares contiguas. Muchas microvellosidades del ovocito y evaginaciones delgadas de las células de la granulosa se extienden dentro de la membrana pelúcida que rodea el ovocito. Las evaginaciones de las células de la granulosa entran en contacto con la membrana plasmática del ovocito. **b.** Fotomicrografía de un folículo primario avanzado (simio). Pueden observarse múltiples capas de células de la granulosa (*GC*) que rodean el ovocito primario. La membrana pelúcida (*ZP*) está presente entre el ovocito y las células foliculares. 640 ×.

El desplazamiento de sustancias nutritivas y las pequeñas moléculas de información desde la sangre hacia el líquido folicular es indispensable para el normal desarrollo del óvulo y del folículo.

Las células de tejido conjuntivo forman las capas de la teca del folículo primario.

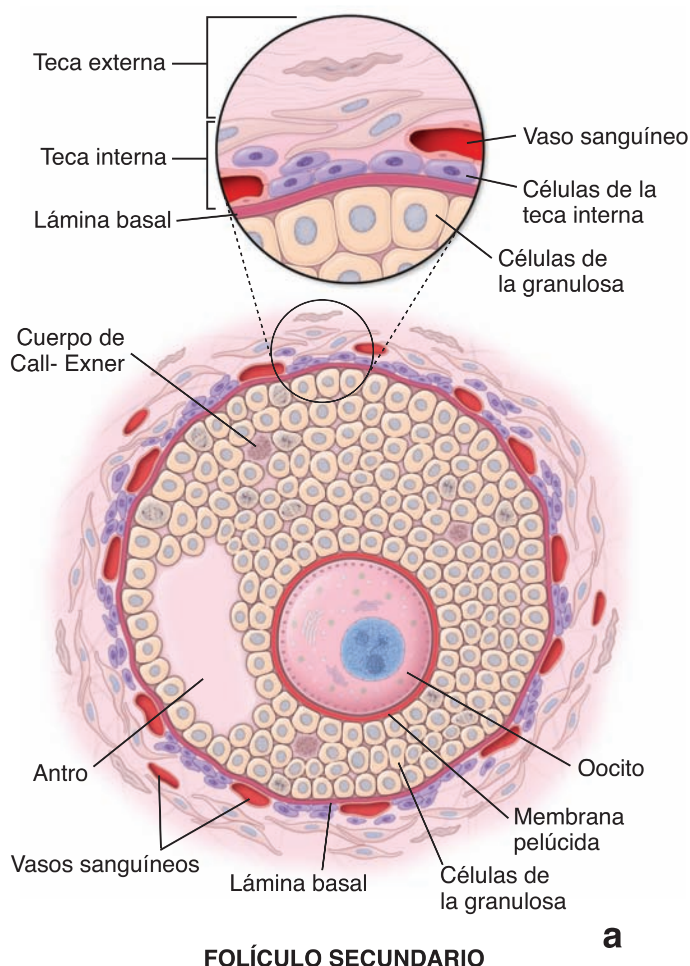
A medida que las células de la granulosa proliferan, las **células de la estroma** perifolicular forman una vaina de células de tejido conjuntivo, conocida como **teca folicular**, justo por fuera de la lámina basal (fig. 23-5). La teca folicular además se diferencia en dos capas:

- La **teca interna** es una capa interna, muy vascularizada de células secretoras cúbicas (lámina 93, pág. 942). Las células de la teca interna con diferenciación completa poseen características ultraestructurales típicas de células productoras de esteroides. Las células de la teca interna poseen una gran cantidad de **receptores de hormona luteinizante (LH)**. En respuesta a la estimulación por LH, estas células sintetizan y secretan los andrógenos que son los precursores de los estrógenos. Además de las células secretoras, la teca interna contiene fibroblastos, haces de fibras colágenas y una red extensa de vasos pequeños típica de los órganos endocrinos.
- La **teca externa** es la capa más externa de células de tejido conjuntivo. Contiene sobre todo células de músculo liso y haces de fibras de colágeno.

Los límites entre las capas de la teca y, entre la teca externa y la estroma circundante no están bien definidos. Sin embargo, la lámina basal que hay entre la capa granulosa y la teca interna establece un límite bien definido entre estas capas. Éste separa el lecho capilar extenso de la teca interna de la capa granulosa, que es avascular durante el periodo de crecimiento folicular.

La maduración del ovocito ocurre en el folículo primario.

La distribución de los orgánulos cambia a medida que el ovocito madura. Múltiples elementos de Golgi dispersos derivados del único cuerpo de Balbiani del ovocito primordial se dispersan en el citoplasma. La cantidad de ribosomas libres, mitocondrias, vesículas pequeñas y cuerpos multivesiculares y la cantidad de retículo endoplásmico rugoso (RER) se incrementa. También pueden observarse ocasionales inclusiones lipídicas y acumulaciones de pigmento lipocromo. Los oocitos de muchas especies, incluidos los mamíferos, exhiben vesículas secretoras especializadas conocidas como **gránulos corticales** (v. fig. 23-5a). Éstos están ubicados justo debajo del **ovolema** (la membrana plasmática del ovocito). Los gránulos contienen proteasas que se liberan por exocitosis cuando el óvulo es activado por un espermatozoide (lo cual se describe en la sección sobre fecundación). Muchas microvellosidades irregulares se proyectan desde el ovocito hacia el **espacio perivitelino** entre el ovocito y las células de la granulosa circundantes conforme se deposita la zona pelúcida (v. fig. 23-5). Al mismo tiempo, las células de la granulosa desarrollan evaginaciones delgadas que se proyectan hacia el ovocito, se entremezclan con las microvellosidades oocíticas y, a veces, se invaginan en el ovolema. Las evaginaciones pueden



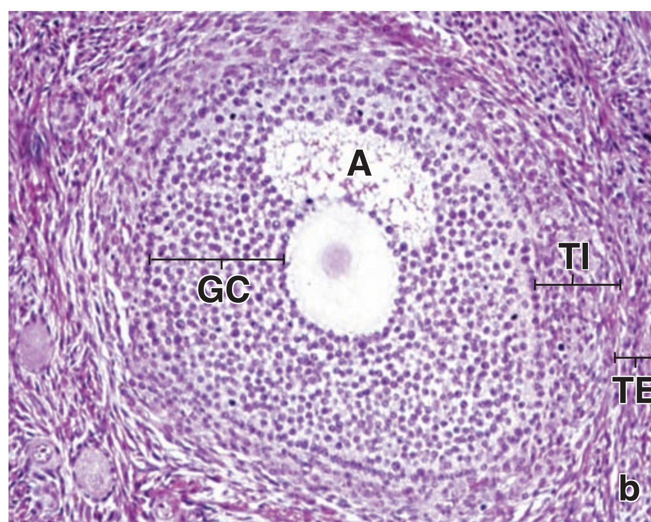


FIGURA 23-6 ▲ Folículo secundario. a. Dibujo esquemático de un folículo secundario que muestra el antro lleno de líquido, que se forma por la confluencia de cavidades pequeñas llenas de líquido que hay entre las células de la granulosa. Nótese que este folículo en crecimiento activo presenta muchas células de la granulosa que se dividen. En esta etapa aparecen los cuerpos de Call-Exner. La *ampliación en forma de círculo* ilustra la relación entre las células de la granulosa, la lámina basal y la teca interna y externa. Las células de la teca interna se diferencian en células productoras de esteroides muy vascularizadas. La teca interna está rodeada por una capa externa de células de la estroma, denominada *teca externa*. La lámina basal separa las células de la granulosa de la teca interna. **b.** Fotomicrografía de un folículo secundario. Dentro del estrato granuloso (*GC*) es visible el antro (*A*), lleno de líquido folicular. Por fuera de la lámina basal del folículo secundario se pueden observar múltiples capas de células de la teca interna (*TI*) y de células de la teca externa (*TE*). 85 ×.

entrar en contacto con el ovolema aunque no establecen una continuidad citoplasmática entre las células.

El folículo secundario se caracteriza por un antro lleno de líquido.

El folículo primario inicialmente se hace más profundo en la estroma cortical a medida que incrementa su tamaño, sobre todo por proliferación de las células de la granulosa. Los factores necesarios para el crecimiento folicular y oocítico son varios:

- **Hormona foliculoestimulante (FSH)**
- **Factores de crecimiento** (p. ej., factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor de crecimiento simil insulina I [IGF-I])
- **Iones calcio (Ca^{2+})**

Cuando el estrato granuloso alcanza un espesor de 6 a 12 capas celulares, entre las células de la granulosa aparecen **cavidades con contenido líquido** (fig. 23-6). A medida que el líquido con mucho hialuronano, llamado **líquido folicular** continúa acumulándose entre las células de la granulosa, las cavidades comienzan a confluir para finalmente formar una cavidad única con forma de semiluna denominada **antro**.

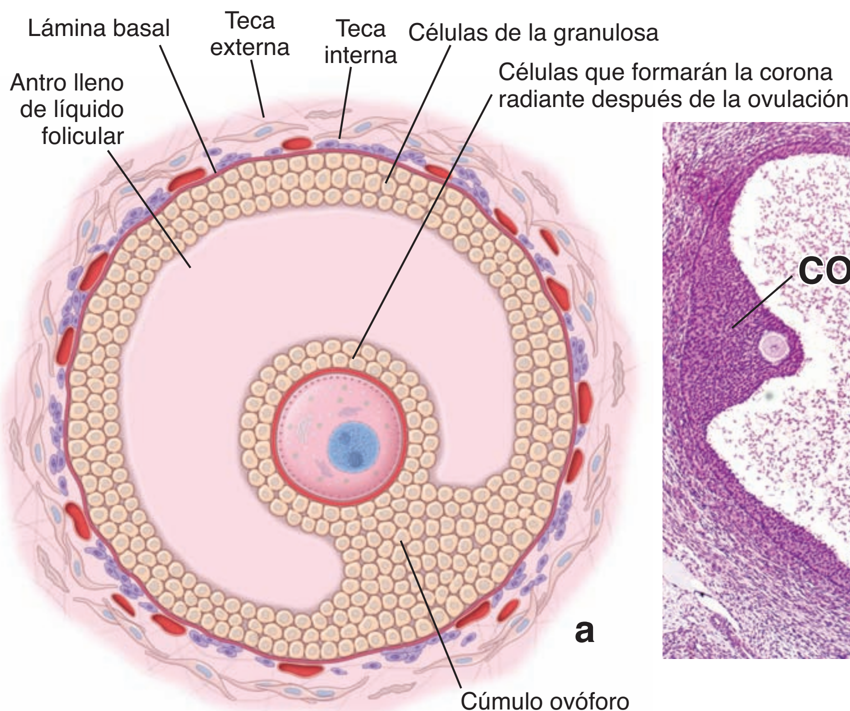
Este folículo ahora se designa como **folículo secundario** o **folículo antral** (lámina 93, pág. 942). El ovocito de posición excéntrica, que ha adquirido un diámetro de 125 μm, ya no crece más. La inhibición del crecimiento se logra por la presencia de un pequeño péptido de 1 kDa 2 kDa, denominado **inhibidor de la maduración oocítica (OMI)**, que es secretado por las células de la granulosa hacia el líquido antral. Hay una correlación directa entre el tamaño del folículo secundario y la concentración de OMI. La concentración es máxima en los folículos pequeños y mínima en los folículos maduros. El folículo, que como folículo secundario inicial tenía un diámetro de 0,2 mm cuando apareció líquido por primera vez, continúa creciendo y alcanza un diámetro de 10 mm o más.

Las células del cúmulo oóforo forman una corona radiante alrededor del ovocito del folículo secretor.

Conforme el **folículo secundario** incrementa su tamaño, el antro, revestido por varias capas de células de la granulosa, también se agranda (fig. 23-7). El estrato granuloso posee un espesor relativamente uniforme excepto en la región asociada con el ovocito. Aquí, las células de la granulosa forman un montículo abultado, el **cúmulo oóforo**, que se proyecta dentro del antro. Las células del cúmulo oóforo que rodean en forma inmediata el ovocito y permanece con él en la ovulación, forman la **corona radiante**. La corona radiante está compuesta por células del cúmulo que envían microvellosidades penetrantes a lo largo de la zona pelúcida para comunicarse a través de las uniones de hendidura con las microvellosidades del ovocito. Durante la maduración folicular, la cantidad de microvellosidades en la superficie de las células de la granulosa se incrementan y se correlacionan con un aumento de los receptores de LH en la superficie libre antral. Entre las células de la granulosa pueden observarse los llamados **cuerpos de Call-Exner** que consisten en un material extracelular que se tiñe con intensidad y es PAS positivo (v. fig. 23-6a). Estos cuerpos son secretados por células de la granulosa y contienen hialuronano y proteoglucanos.

Los folículos maduros o de de Graaf contienen el ovocito secundario maduro.

El **folículo maduro**, también conocido como **folículo de de Graaf**, presenta un diámetro de 10 mm o más. Debido



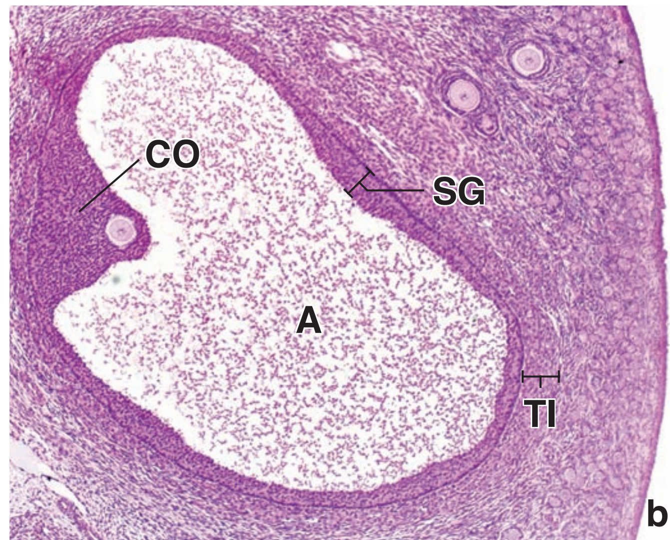


FIGURA 23-7 ▲ Folículo secundario en una etapa avanzada de su desarrollo. a. Dibujo esquemático de un folículo maduro (de de Graaf) con un gran antro que contiene un ovocito incluido dentro del cúmulo oóforo. Las células del cúmulo ovóforo que rodean en forma inmediata el ovocito permanecen con él después de la ovulación y se denominan *corona radiante*. **b.** Fotomicrografía de un folículo secundario maduro. Nótese el gran antro (*A*) lleno de líquido y el cúmulo ovóforo (*CO*) que contiene al ovocito. Las células restantes que rodean la luz del antro forman la membrana granulosa (el estrato granuloso, *SG*). La superficie del ovario es visible sobre la *derecha*. Se debe notar la presencia de dos folículos primarios (*arriba, a la derecha*). *TI*, teca interna. 45 ×.

CUADRO 23–1 Correlación clínica: poliquistosis ovárica

La **poliquistosis ovárica** se caracteriza por un agrandamiento bilateral de los ovarios que tienen quistes foliculares abundantes. Cuando se asocia con oligomenorrea, es decir, menstruaciones escasas, el término clínico que se utiliza es **síndrome de Stein-Leventhal**. La mujer es infértil debido a la falta de ovulación. Desde el punto de vista morfológico, los ovarios se parecen a pequeños globos blancos llenos de canicas muy juntas. Los ovarios afectados, que suelen compararse con *ostras*, presentan una superficie lisa perlada sin cicatrices porque no han ocurrido ovulaciones. El trastorno se atribuye a una gran cantidad de quistes foliculares llenos de líquido y folículos secundarios atróficos que están debajo de la túnica albugínea que es inusualmente gruesa. La patogénesis no se conoce bien, pero parece que está relacionada con un defecto en la regulación de la biosíntesis de andrógenos que causa la producción de cantidades excesivas de andrógenos que son convertidos en estrógenos. El proceso de selección de los folículos que sufren maduración también parece que está alterado. La mujer tiene un ciclo anovulatorio que se caracteriza por estimulación sólo estrogénica del endometrio debido a la inhibición de la síntesis de progesterona. La inhibición de la progesterona es causada por la incapacidad del folículo de de Graaf de transformarse en el cuerpo lúteo productor de esta hormona. El tratamiento de elección es hormonal para estabilizar y reconstruir la proporción estrógenos-progesterona, aunque en algunos casos, es necesaria la intervención quirúrgica. En el ovario se realiza una incisión en forma de cuña para exponer la corteza y así se permite que los óvulos, después del tratamiento hormonal, abandonen el ovario sin sufrir las restricciones físicas creadas por la túnica albugínea engrosada preexistente (fig. C23-1.1).

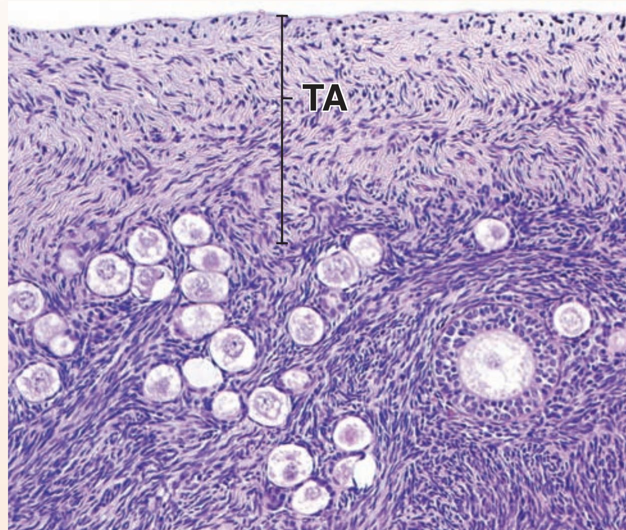


FIGURA C23-1.1 ▲ Poliquistosis ovárica. Esta fotomicrografía muestra un corte a través de la corteza del ovario de una mujer con poliquistosis ovárica. Cabe destacar la túnica albugínea (*TA*) de un espesor poco habitual por encima de los folículos abundantes. El gran espesor de la túnica albugínea impide la ovulación de los folículos de de Graaf. Se debe observar que uno de los folículos se ha desarrollado hasta alcanzar la etapa de folículo primario. 45 ×.

a su gran tamaño, se extiende a través de todo el espesor de la corteza ovárica y sobresale en la superficie del ovario. A medida que el folículo se acerca a su tamaño máximo, la actividad mitótica de las células de la granulosa disminuye. El estrato granuloso parece tornarse más fino a medida que el antro incrementa su tamaño. A medida que los espacios entre las células de la granulosa continúan agrandándose, el ovocito y las células del cúmulo se separan en forma gradual del resto de las células de la granulosa en preparación para la ovulación. Las células del cúmulo que rodean inmediatamente el ovocito ahora forman la capa de células simple de la corona radiante. Estas células y las células del cúmulo adheridas con laxirud permanecen con el ovocito en la ovulación.

Durante este periodo de maduración folicular, las capas de la teca se tornan más prominentes. Las inclusiones lipídicas aparecen en el citoplasma de las células de la teca interna, y las células adquieren las características estructurales de las células productoras de esteroides.

En los seres humanos, la LH estimula las **células de la teca interna** para que secreten andrógenos. Debido a la falta de la enzima **aromatasa**, las células de la teca interna no son capaces de producir estrógenos. En cambio, las **células de la granulosa** contienen aromatasa y, por ende, algunos andrógenos son transportados a sus retículos endoplásmicos lisos (REL) para un procesamiento adicional. En respuesta a la FSH, las células de la granulosa catalizan la conversión de los andrógenos en estrógenos, los que a su vez estimulan las células de la granulosa para que proliferen y así aumente el tamaño del folículo. El aumento de la concentración de estrógenos tanto de origen folicular como sistémico se correlaciona con un aumento de la sensibilidad de las células gonadotrofas a la hormona liberadora de gonadotrofinas. Unas 24 h antes de la ovulación, en la adenohipófisis se induce una liberación masiva de FSH o LH. En respuesta al aumento vertiginoso de LH, los receptores de esta hormona en las células de la granulosa se inhiben (se desensibilizan) y las células dejan de producir estrógenos ante la estimulación por LH. Desencadenada por este gran aumento súbito, se reanuda la primera división meiótica del ovocito primario. Este fenómeno ocurre entre 12 h y 24 h después de la secreción máxima de LH y causa la formación del ovocito secundario y del primer cuerpo polar. Luego, tanto las células de la granulosa como las células de la teca sufren luteinización y producen progesterona (v. pág. 906-907, comentario sobre el cuerpo lúteo).

Ovulación

La ovulación es un proceso mediado por hormonas cuyo resultado es la liberación del ovocito secundario.

La **ovulación** es el proceso por el cual se libera un **ovocito secundario** desde el folículo de de Graaf. El folículo destinado a ovular en cualquier ciclo menstrual se recluta de una cohorte de varios folículos primarios en los primeros días del

ciclo. Durante la ovulación, el ovocito atraviesa toda la pared folicular, incluido el epitelio germinativo.

Una combinación de cambios hormonales y efectos enzimáticos produce la **liberación del ovocito secundario** en la mitad del ciclo menstrual (es decir, en el día 14 de un ciclo de 28 días). Estos factores comprenden:

- Aumento del volumen y de la presión del líquido folicular
- Proteólisis enzimática de la pared folicular por plasminógeno activado
- Deposito de glucosaminoglucanos dirigido por hormonas entre el complejo ovocito-cúmulo oóforo y el estrato granuloso.
- Contracción de las fibras musculares lisas en la capa de la teca externa desencadenada por prostaglandinas

Justo antes de la ovulación, el flujo sanguíneo cesa en una pequeña región de la superficie ovárica sobre el folículo que sobresale. Esta región del epitelio germinativo, conocida como **mácula pelúcida** o **estigma folicular**, se eleva y luego se rompe (fig. 23-8a). El ovocito, rodeado por la corona radiante y las células del cúmulo oóforo, se expulsa del folículo abierto. En el momento de la ovulación, las franjas de la trompa uterina entran en contacto estrecho con la superficie ovárica y dirigen suavemente la **masa cumular** que contiene el ovocito hacia el interior de la trompa uterina por su orificio abdominal. La masa cumular se adhiere con firmeza a las franjas y es transportada en forma activa por las células ciliadas que revisten la trompa uterina, lo cual impide su paso a la cavidad peritoneal. Recientemente, se ha comenzado a utilizar la tecnología ecográfica no quirúrgica para comprobar el desarrollo del folículo ovárico. El examen **ecográfico transvaginal** puede proveer información detallada acerca de la cantidad y el tamaño de los folículos en desarrollo (fig. 23-8b). Después de la ovulación, el ovocito secundario permanece viable durante unas 24 h. Si la fecundación no ocurre durante este periodo, el ovocito secundario se degenera mientras atraviesa la trompa uterina.

Los oocitos que no pueden ingresar en la trompa uterina suelen degenerarse en la cavidad peritoneal. Sin embargo, a veces, alguno puede ser fecundado e implantado en la cavidad peritoneal sobre la superficie del ovario o del intestino o en el fondo del saco rectouterino (saco de Douglas). Estas **implantaciones ectópicas** por lo general no se desarrollan más allá de las primeras etapas fetales pero puede requerirse su extirpación quirúrgica. El **embarazo ectópico** que se desarrolla en cualquier sitio que no sea el endometrio de la cavidad uterina continúa siendo la causa más común de mortalidad maternal en la primera mitad del embarazo.

Normalmente, un solo folículo completa la maduración en cada ciclo y se rompe para liberar su ovocito secundario. En raras ocasiones, los oocitos son expulsados de otros folículos que han alcanzado la madurez completa durante el mismo ciclo, lo cual conlleva la posibilidad de que se formen cigotos múltiples. Los fármacos como el citrato de clomifeno o las gonadotrofinas menopáusicas humanas que estimulan la actividad ovárica, aumentan mucho la posibilidad de embarazos múltiples porque inducen la maduración simultánea de varios folículos.

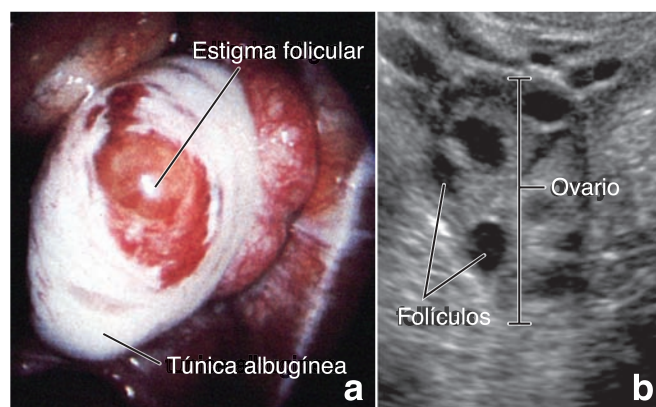


FIGURA 23-8 ▲ Examen endoscópico y ecográfico del ovario. **a.** Esta fotografía muestra una vista del ovario humano durante una recolección quirúrgica endoscópica de oocitos. El ovario se encuentra en una etapa anterior a la ovulación. Nótese el área del folículo que sobresale, en la cual su estigma folicular es claramente visible. El epitelio germinativo que cubre la túnica albugínea está roto en la región de ovulación inminente. **b.** Desarrollo de técnicas no quirúrgicas como la ecografía, contribuyen a la verificación del crecimiento folicular y son útiles para determinar el momento adecuado para la recolección de los oocitos preovulatorios (gentileza del Dr. Charles C. Coddington, III, Mayo Clinic).

El ovocito primario queda detenido entre 12 y 50 años en la etapa de diploteno de la profase de la primera división meiótica.

Los **oocitos primarios** dentro de los folículos primordiales inician la primera división meiótica en el embrión, pero el proceso se **detiene en la etapa de diploteno de la profase meiótica** (v. sección sobre meiosis en el cap. 3). La primera profase meiótica no se completa hasta justo antes de la ovulación. Por lo tanto, los oocitos primarios permanecen detenidos en la primera profase meiótica entre 12 y 50 años. Este largo periodo de **detención meiótica** expone al ovocito primario a influencias ambientales adversas y puede contribuir a errores en la división meiótica, como las no disyunciones. Estos errores causan anomalías como la **trisomía del cromosoma 21 (síndrome de Down)**.

Una vez que se completa la primera división meiótica (división reduccional) en el folículo maduro (fig. 23-9), cada célula hija del **ovocito primario** recibe una cantidad equivalente de cromatina, pero una de ellas recibe la mayor parte del citoplasma y se convierte en el **ovocito secundario**. Posee un diámetro de 150 μm. La otra célula hija recibe una cantidad mínima de citoplasma y se convierte en el **primer cuerpo polar**.

El ovocito secundario queda detenido en la metafase de la segunda división meiótica justo antes de la ovulación.

Tan pronto como se completa la primera división meiótica, el **ovocito secundario** inicia la segunda división meiótica. A medida que el ovocito secundario rodeado por las células de la corona radiante abandona el folículo en la ovulación, la segunda división meiótica (división ecuatorial) está en progreso. Esta división queda **detenida en la metafase** y se completa sólo si el ovocito secundario es penetrado por un espermatozoide. Si se produce la fecundación, el ovocito secundario completa la segunda división meiótica y forma un **óvulo** maduro con el **pronúcleo materno** que contiene un juego de 23 cromosomas. La otra célula producida en esta división es el **segundo cuerpo polar**.

En los seres humanos, el primer cuerpo polar persiste durante más de 20 h después de la ovulación pero no se divide; por lo tanto, el óvulo fecundado puede reconocerse por la presencia de dos cuerpos polares (el primer cuerpo polar diploide y el segundo cuerpo polar haploide). En algunos mamíferos, el primer cuerpo polar puede dividirse, por lo que el resultado final de la meiosis está compuesto por un ovocito y tres cuerpos polares haploides (v. fig. 23-9). Los cuerpos polares que no son capaces de tener un desarrollo adicional, sufren apoptosis.

Cuerpo lúteo

Después de la ovulación el folículo colapsado se reorganiza en el cuerpo lúteo.

En la ovulación, la **pared folicular**, compuesta por las células de la granulosa y de la teca remanentes, adquiere pliegues profundos a medida que el folículo colapsa y se transforma en el **cuerpo lúteo** (cuerpo amarillo) o **glándula lútea** (fig. 23-10a y lámina 94, pág. 944). En principio, la hemorragia de los capilares en la teca interna hacia la luz folicular lleva a la formación del **cuerpo hemorrágico** con un coágulo central. El tejido conjuntivo desde la estroma invade entonces la antigua cavidad folicular. Las células de la capa granulosa y de la teca interna se diferencian en células lúteas granulosas y células luteínicas de la teca en el proceso denominado **luteinización**. Estas células luteínicas sufren cambios morfológicos drásticos porque aumentan de tamaño y se llenan de inclusiones lipídicas (fig. 23-10b). Un pigmento liposoluble, el lipocromo, en el citoplasma de las células les imparte un aspecto amarillento en el estado fresco (fig. 23-11).

En el nivel ultraestructural, las células muestran características asociadas con las células secretoras de esteroides, es decir, un REL abundante y mitocondrias con crestas tubulares (fig. 23-12).

Se identifican **dos tipos de células luteínicas:**

- **Células luteínicas de la granulosa** que son células grandes (con un diámetro de alrededor de 30 μm), ubicadas en forma central derivadas de las células de la granulosa. Constituyen alrededor del 80 % del cuerpo lúteo y sintetizan **estrógenos**, **progesterona** e **inhibina**. Esta última regula la producción y la secreción de la FSH desde el lóbulo anterior de la hipófisis.
- **Células luteínicas de la teca** que son células más pequeñas (alrededor de 15 μm), teñidas con más intensidad y localizadas en forma periférica y derivan de las células de la capa de la teca interna (lámina 94, pág. 944). Estas células corresponden al 20 % restante de las células del cuerpo lúteo y secretan **andrógenos** y **progesterona**.

A medida que el **cuerpo lúteo** comienza a formarse, los vasos sanguíneos y linfáticos crecen rápidamente en la capa de la granulosa. Una red vascular extensa se forma dentro del cuerpo lúteo. Esta estructura muy vascularizada se localiza en la corteza del ovario y secreta progesterona y estrógenos. Estas hormonas estimulan el crecimiento y la actividad secretora del revestimiento del útero, el endometrio, para prepararlo para la implantación del cigoto en desarrollo en caso de que se produzca la fecundación.

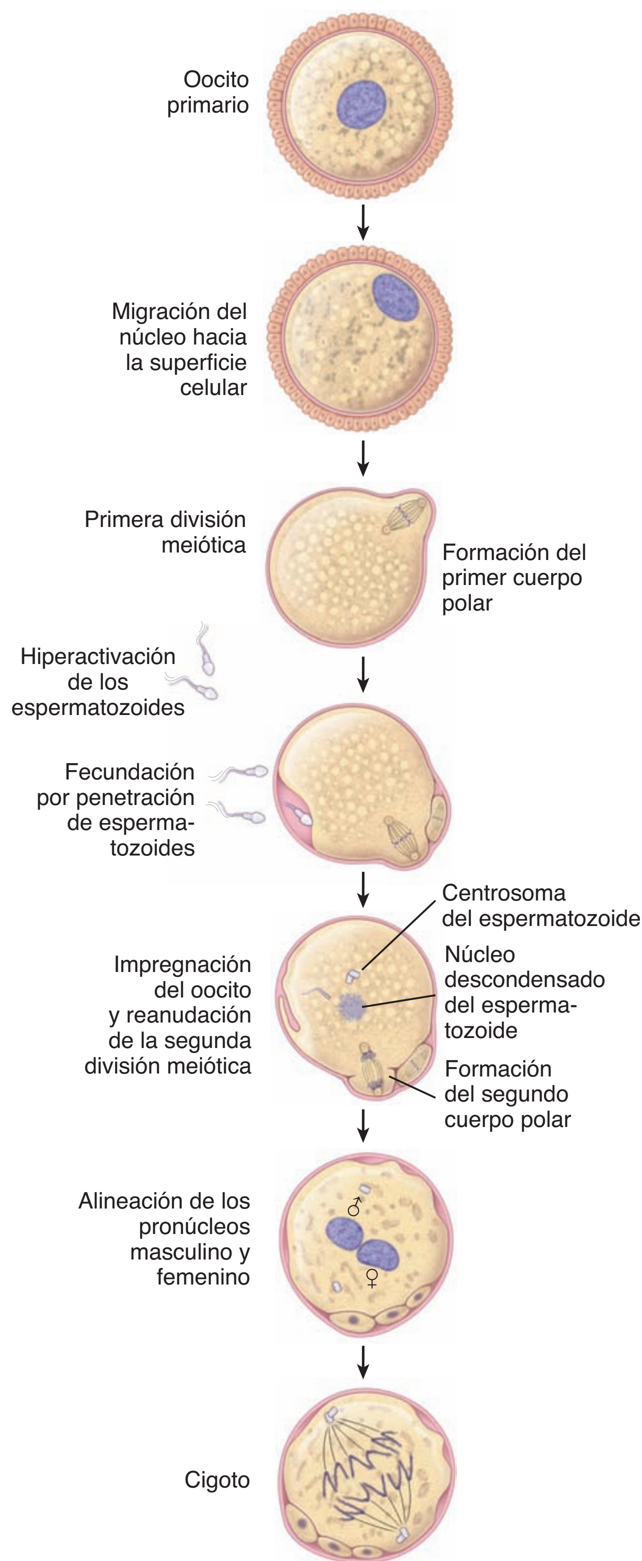


FIGURA 23-9 ▲ Diagrama que ilustra los cambios que ocurren durante el crecimiento, la maduración y la fecundación del ovocito. El ovocito primario permanece detenido en la profase I de la meiosis. La primera división meiótica o reduccional no se completa hasta después de que el ovocito ha progresado hacia la ovulación. La segunda división meiótica o ecuatorial no se completa a menos que el ovocito secundario sea fecundado por un espermatozoide. Nótese la formación del primer y segundo cuerpo polar. En algunos mamíferos, el primer cuerpo polar se divide (como se muestra en el diagrama) de modo tal que los productos meióticos totales son cuatro. Sin embargo, en los seres humanos, el primer cuerpo polar no se divide sino que persiste durante unas 20 h y, por lo tanto, el óvulo fecundado puede reconocerse por la presencia de dos cuerpos polares.

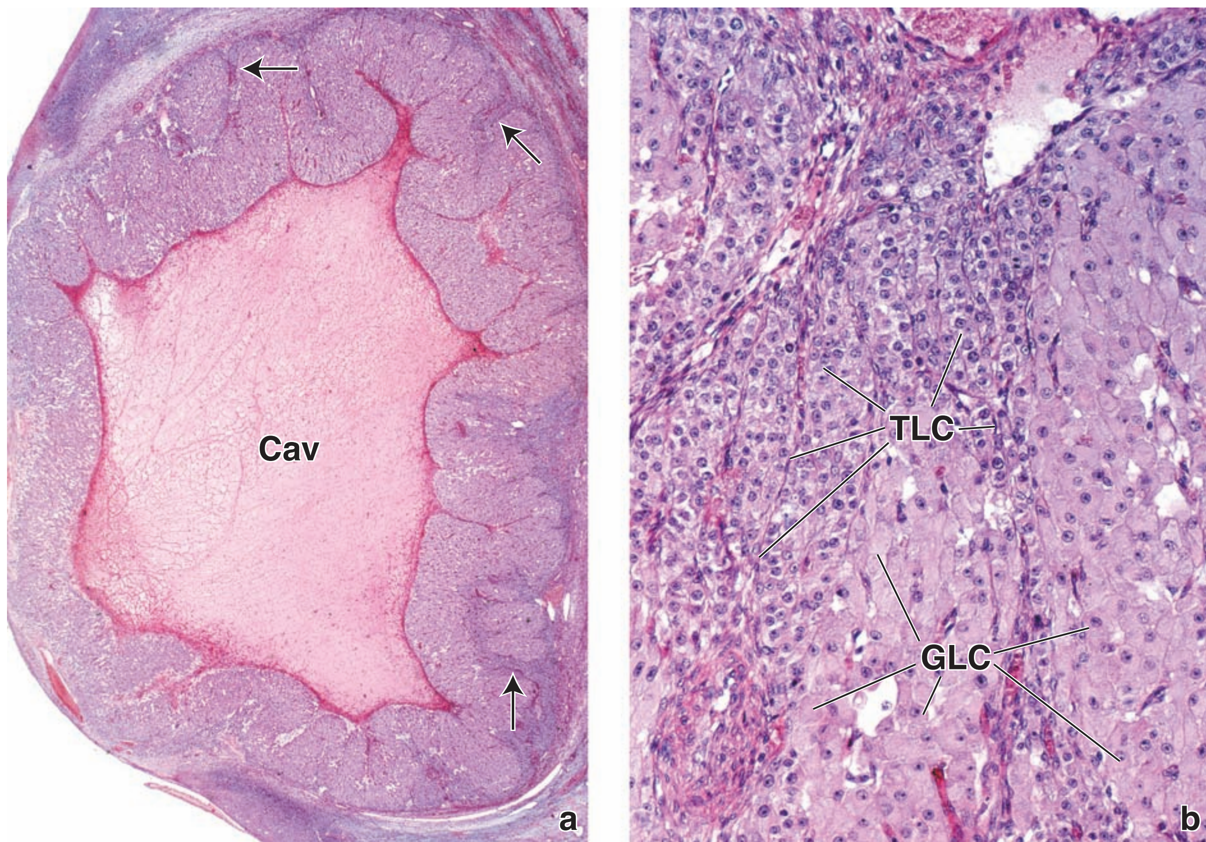


FIGURA 23-10 ▲Microfotografía de un cuerpo lúteo humano. a. El cuerpo lúteo se forma a partir de la pared de la pared folicular colapsada que contiene las células de la granulosa y de la teca. Las células luteínicas de la granulosa forman una capa plegada gruesa alrededor de la antigua cavidad folicular (*Cav*). Dentro de los pliegues se encuentran células de la teca interna (*flechas*). 12 ×. **b.** Esta fotomicrografía muestra la pared del cuerpo lúteo con un mayor aumento. La acumulación celular principal está compuesta por células luteínicas de la granulosa (*GLC*). Estas células presentan un núcleo esferoidal grande y una gran cantidad de citoplasma. Las células luteínicas de la teca (*TLC*) también tienen un núcleo esferoidal, pero el tamaño celular es mucho menor que el las células luteínicas de la granulosa. 240 ×.

El cuerpo lúteo de la menstruación se forma en ausencia de fecundación.

Si la fecundación y la implantación no ocurren, el cuerpo lúteo permanece activo sólo durante 14 días; en este caso, se llama **cuerpo lúteo de la menstruación**. En ausencia de gonadotrofina coriónica humana (hCG) y otras luteotrofinas, el ritmo de secreción de progestágenos y estrógenos declina y el cuerpo lúteo comienza a degenerarse alrededor de 10 a 12 días después de la ovulación.

El **cuerpo lúteo se degenera** y sufre una lenta involución después del embarazo o la menstruación. Las células se llenan de lípidos, reducen su tamaño y sufren autólisis. Una cicatriz blanquecina, el **cuerpo albicans**, se forma a medida que el material hialino intercelular se acumula entre las células del antiguo cuerpo lúteo en degeneración (fig. 23-13). El cuerpo albicans se hunde más profundo en la corteza ovárica conforme desaparece lentamente durante un periodo de varios meses.

Capacitación y fecundación

Durante la capacitación, el espermatozoide maduro adquiere la capacidad de fecundar el ovocito.

A continuación de su maduración en el epidídimo, los espermatozoides deben activarse dentro del sistema genital femenino. Durante este proceso de activación, denominado **capacitación**, en el espermatozoide ocurren cambios estructurales y funcionales que aumentan su afinidad de unión a los receptores de la zona pelúcida.

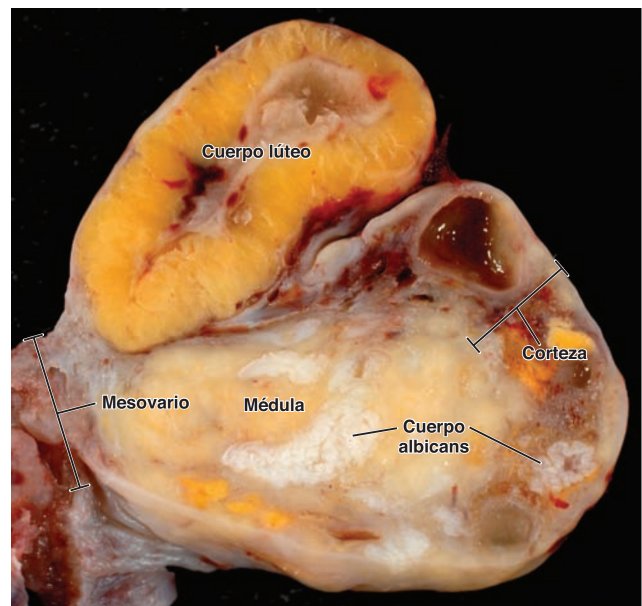


FIGURA 23-11 ▲ Cuerpo lúteo de la menstruación humano. Esta fotografía muestra un corte de un ovario normal que fue extirpado quirúrgicamente durante una histerectomía. El cuerpo lúteo está completamente desarrollado en la corteza del ovario, lo que indica la fase media lútea del ciclo ovárico. La corteza del ovario contiene folículos atrésicos, un pequeño quiste ovárico y un poco del cuerpo albicans que corresponde a los restos del cuerpo lúteo de ciclos ováricos previos. Nótese que la médula del ovario contiene un cuerpo albicans más grande, que es probable que sea un remanente del cuerpo lúteo del embarazo. 2 × (gentileza del Dr. Edward Uthman).

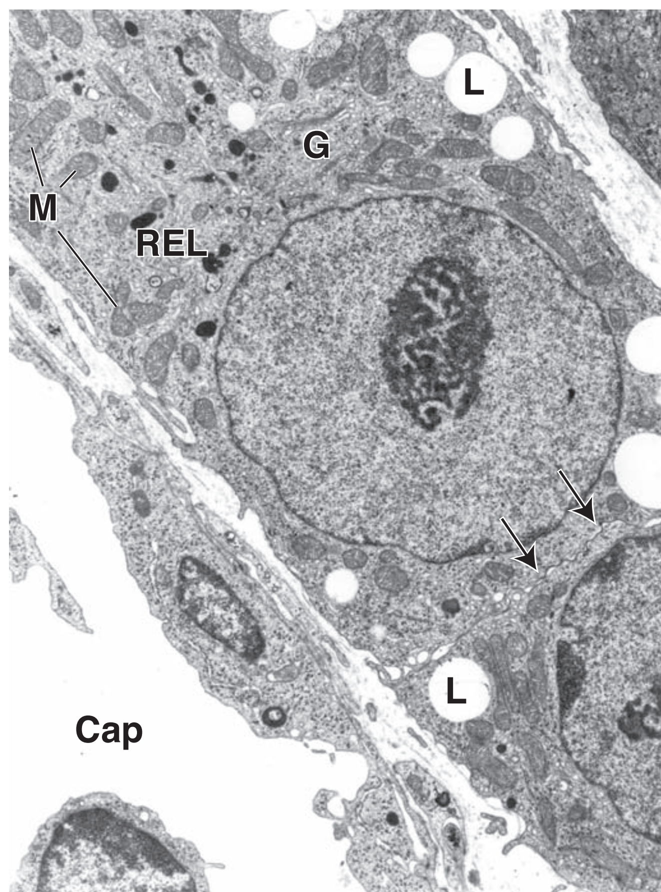


FIGURA 23-12 ▲ Fotomicrografía electrónica de las células luteínicas de la teca del cuerpo lúteo de un simio. En esta etapa inicial de implantación (día 10,5 de gestación), los cuerpos densos limitados por membrana están acumulados cerca del aparato de Golgi (*G*); la mayor parte del citoplasma está repleta de túbulos del retículo endoplásmico liso (*REL*), inclusiones lipídicas (*L*) y mitocondrias (*M*). Nótese el capilar (*Cap*) y las membranas celulares muy juntas de las células luteínicas de la teca (flechas). 10 000 × (gentileza de la Dra. Carolynn B. Booher.)

Una capacitación exitosa se confirma por la **hiperactivación** de los espermatozoides, que se manifiesta por el modelo de batido vigoroso, como si fueran latigazos, de sus flagelos.

La **capacitación** comprende varias modificaciones bioquímicas en el espermatozoide y su membrana plasmática. Entre ellas:

- Aumento de la actividad de la adenilato ciclasa que conduce a una concentración elevada de cAMP
- Aumento del ritmo de fosforilación de tirosina (la medición de la fosforilación de la tirosina se utiliza en la práctica clínica como marcador bioquímico de capacitación)
- Activación de los conductos de Ca^{2+} que causa un aumento de la concentración intracelular de este catión
- Liberación de glucoconjugados de líquido seminal de la superficie de la cabeza del espermatozoide. Estos glucósidos superficiales (también llamados *factores de discapacitación*) añadidos durante la maduración de los espermatozoides en el epidídimo, inhiben la unión a los receptores de la membrana pelúcida.
- Modificación extensa de la membrana plasmática por la extracción del colesterol, el inhibidor predominante de la capacitación, y la redistribución de los fosfolípidos y las moléculas de hidratos de carbono.

La fecundación ocurre normalmente en la ampolla de la trompa uterina.

En general, sólo unos pocos centenares de los millones de espermatozoides que hay en el semen eyaculado alcanzan el sitio de fecundación, que normalmente es la ampolla de la trompa uterina. A su llegada, los espermatozoides se encuentran con el ovocito secundario rodeado por la corona radiante. Los **espermatozoides deben penetrar la corona radiante** para tener acceso a la zona pelúcida. Si bien varios espermatozoides pueden penetrar la membrana pelúcida, sólo un espermatozoide completa el proceso de la fecundación. La capacitación se completa cuando los espermatozoides son capaces de **unirse a los receptores de la zona pelúcida**. La unión a los receptores ZP-3 desencadena la **reacción acrosómica** en la cual las enzimas (sobre todo hialuronidasas) liberadas del acrosoma permiten que un solo espermatozoide penetre la zona pelúcida. La penetración se logra por una **proteólisis limitada de la zona pelúcida** por delante del espermatozoide hipermóvil que avanza. Después de penetrar la membrana pelúcida, el espermatozoide entra en el espacio perivitelino que hay entre ella y la membrana plasmática del ovocito (ovolema). Aquí, la membrana plasmática del espermatozoide se fusiona con el ovolema, y el núcleo de la cabeza del gameto del varón finalmente se introduce en el ovocito. De este modo se forma el **pronúcleo masculino** que con-

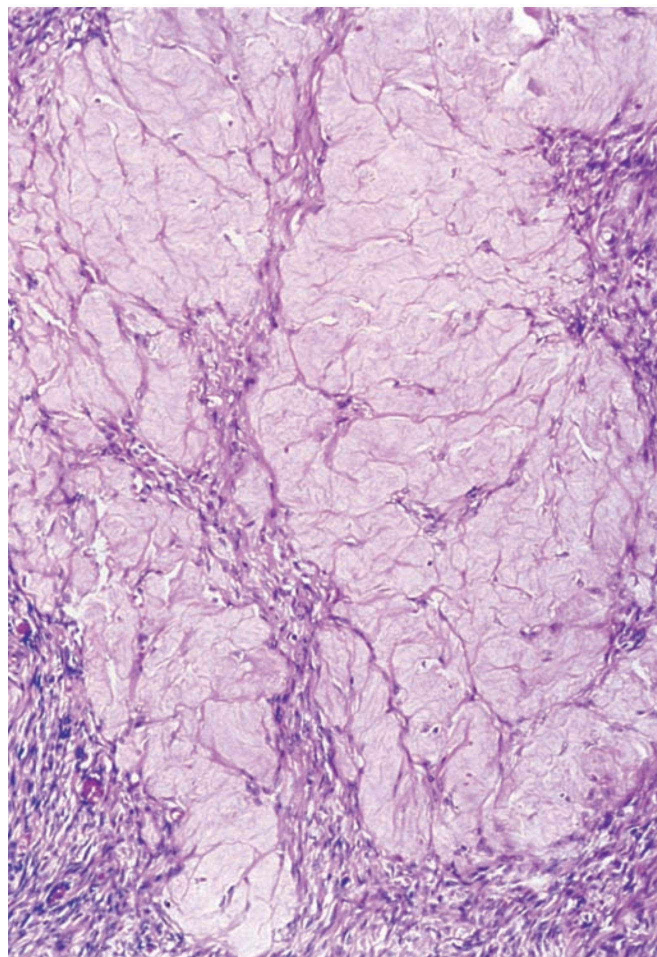


FIGURA 23-13 ▲ Fotomicrografía del cuerpo albicans del ovario humano. Entre las células en degeneración del antiguo cuerpo lúteo aparece una gran cantidad de material hialino. El cuerpo albicans está rodeado por la estroma ovárica. 125 ×.

tiene los 23 cromosomas paternos. Después de la alineación y disolución de las membranas nucleares de los dos pronúcleos, el **cigoto** resultante, con su complemento diploide (2n) de 46 cromosomas, sufre una división mitótica o primera segmentación. Esta etapa de dos células marca el inicio del desarrollo embrionario.

Antes de que el espermatozoide pueda fecundar el ovocito secundario, debe adquirir más fuerza para penetrar la corona radiante y la membrana pelúcida.

Al aproximarse a un ovocito secundario, el **espermatozoide** se torna hiperactivo: se desplaza con más rapidez y los movimientos de su cola se tornan más fuertes y erráticos. Estudios recientes indican que esta **reacción de hiperactivación** es causada por la entrada repentina de Ca^{2+} en la cola de los espermatozoides. La membrana plasmática de la cola del espermatozoide contiene gran cantidad de proteínas transmembrana que son conductos de Ca^{2+} y se denominan **CatSper** (conductos catiónicos de espermatozoides). Las proteínas CatSper se expresan con exclusividad en las membranas de la cola. La entrada de Ca^{2+} logra que la cola sea más activa y se combe con más fuerza, lo cual produce un desplazamiento más veloz del espermatozoide a través del medio viscoso de la trompa uterina. Junto con la proteólisis limitada de la zona pelúcida, la hiperactivación es responsable de la penetración física del ovocito. La **hiperactivación del espermatozoide** es necesaria para romper las barreras físicas que protegen al ovocito secundario contra la fecundación. Por lo tanto, se requiere la **activación de las proteinas CatSper** para la fertilidad masculina.

La impregnación oocítica permite que estructuras que están dentro del espermatozoide entren en el citoplasma del ovocito.

Después de penetrar la zona pelúcida, el **espermatozoide ingresa en el espacio perivitelino** que entre ella y el ovolema (membrana plasmática del ovocito). Aquí, después de acoplarse al ovolema, la membrana plasmática del espermatozoide se fusiona con el ovolema. Este proceso, denominado **impregnación del ovocito**, permite que el núcleo del espermatozoide (que contiene ADN muy concentrado), el centrosoma, la pieza intermedia con las mitocondrias y el cinocilio se incorporen en el citoplasma del ovocito. La membrana plasmática de la cola persiste como un apéndice del ovolema.

Un espermatozoide impregnante genera una señal molecular para la reanudación y la finalización de la **segunda división meiótica**. Esta división transforma el ovocito secundario en un ovocito maduro y desencadena la expulsión del segundo cuerpo polar hacia el espacio perivitelino.

El material genético masculino que se ubica dentro del núcleo de la cabeza del espermatozoide incorporado, se desenvuelve y se utiliza para formar el **pronúcleo masculino**, que contiene 23 cromosomas paternos. Las membranas nucleares de los pronúcleos femenino y masculino se disuelven (sin fusión) y los cromosomas se alinean dentro del huso mitótico común. El **cigoto** resultante contiene un complemento diploide **(2n)** de 46 cromosomas y más tarde sufre la primera división mitótica o primera segmentación. El centrosoma masculino es indispensable para la alineación del huso mitótico que reparte los cromosomas entre las dos primeras células del embrión. Sólo los centrosomas del padre se utilizan para formar el primer huso mitótico y los husos subsiguientes. El cinocilio incorporado finalmente se disuelve y todas las **mitocondrias del espermatozoide se eliminan** del citoplasma del ovocito. Cabe destacar que todas las mitocondrias de las células humanas normalmente derivan de la madre, pero todos los centrosomas provienen del espermatozoide del padre.

Varios espermatozoides pueden penetrar la membrana pelúcida, pero sólo uno completa el proceso de la fecundación.

Una vez que el espermatozoide fecundante penetra el ovoplasma, ocurren al menos tres tipos de **reacciones posteriores a la fusión** para impedir que otros espermatozoides ingresen en el ovocito secundario (polispermia). Estos fenómenos comprenden:

- **Bloqueo rápido de la polispermia**. Una despolarización intensa y prolongada (de hasta 1 m) del ovolema produce un bloqueo eléctrico temporal de la polispermia.
- **Reacción cortical**. Cambios en la polaridad del ovolema desencadenan la liberación de Ca^{2+} desde los depósitos ooplásmicos. El Ca^{2+} propaga una onda de reacción cortical en la cual los gránulos corticales se desplazan hacia la superficie y se fusionan con el ovolema, lo cual conduce a un aumento temporal de la extensión superficial del óvulo y a la reorganización de la membrana. El contenido de los gránulos corticales se libera en el espacio perivitelino.
- **Reacción de zona**. Las enzimas (proteasas) liberadas de los gránulos corticales no sólo degradan los receptores glucoproteicos de la membrana plasmática del ovocito que fijan espermatozoides, sino que también forman la **barrera perivitelina** al establecer enlaces cruzados entre proteínas de la superficie de la membrana pelúcida. Estos fenómenos producen el bloqueo final y permanente a la polispermia.

El cuerpo lúteo del embarazo se forma después de la fecundación y la implantación.

Si la fecundación y la implantación ocurren, el cuerpo lúteo aumenta su tamaño para formar el **cuerpo lúteo del embarazo**. La existencia y la función del cuerpo lúteo dependen de una combinación de secreciones paracrinas y endocrinas, que en conjunto se describen como **luteotrofinas**.

Las luteotrofinas paracrinas son producidas localmente por el ovario. Éstas incluyen:

- **Estrógenos**
- **IGF-I** e **IGF-II**

Las luteotrofinas endocrinas son producidas a distancia de su órgano diana (el cuerpo lúteo). Éstas comprenden:

- **hCG**, una glucoproteína de 37 kDa secretada por el trofoblasto del corion, que estimula los receptores de LH en el cuerpo lúteo e impide su degeneración (pág. 906)
- **LH** y **prolactina**, ambas secretadas por la hipófisis
- **Insulina**, producida por el páncreas

Las concentraciones elevadas de **progesterona**, producida a partir del colesterol por el cuerpo lúteo, bloquean el

desarrollo cíclico de los folículos ováricos. En las etapas iniciales del embarazo, el cuerpo lúteo mide entre 2 cm y 3 cm y así ocupa la mayor parte del ovario. Su función comienza a declinar gradualmente después de 8 semanas de gestación, aunque persiste durante todo el embarazo. Si bien el cuerpo lúteo permanece activo, la placenta produce una cantidad suficiente de estrógenos y progestágenos de los precursores maternos y fetales como para hacerse cargo de la función del cuerpo lúteo después de 6 semanas de gestación. La **gonadotrofina coriónica humana (hCG) se** puede detectar en el suero ya a los 6 días después de la concepción y en la orina a los 10 a 14 días de embarazo. La detección de la hCG en la orina por anticuerpos específicos es el fundamento de la mayoría de las **pruebas de embarazo** que se venden en el comercio. Además, el aumento rápido de la concentración de hCG circulante al principio del embarazo es responsable de las "**náuseas matutinas**," un trastorno que se caracteriza por náuseas y vómitos. Estos síntomas suelen aparecer en las primeras horas de la mañana y con frecuencia se encuentran entre los primeros signos de embarazo.

Atresia

La mayoría de los folículos se pierden por atresia mediada por la apoptosis de las células de la granulosa.

Como ya se mencionó, muy pocos de los folículos ováricos que inician su diferenciación en el ovario embrionario podrán completar su maduración. La mayoría de los folículos se degenera y desaparece a través de un proceso denominado **atresia folicular ovárica**. La atresia es mediada por la apoptosis de las células de la granulosa. Una gran cantidad de folículos sufre atresia durante el desarrollo fetal, las primeras etapas de la vida posnatal y la pubertad. Después de la pubertad, grupos de folículos comienzan a madurar durante cada ciclo menstrual y, normalmente, un solo folículo completa su maduración. En la actualidad se cree que la atresia es el mecanismo por el cual unos pocos folículos son estimulados para mantener su desarrollo a través de la muerte programada de los otros folículos. Por lo tanto, un folículo puede sufrir atresia en cualquier etapa de su maduración. El proceso se torna más complejo a medida que el folículo avanza hacia la maduración.

En la atresia de los folículos primordiales y de los folículos en crecimiento pequeños, el ovocito inmaduro reduce su tamaño y se degenera. En las células de la granulosa ocurren cambios similares. Los **folículos atrésicos** se retraen y por último desaparecen de la estroma del ovario a causa de la repetición de episodios de apoptosis y fagocitosis de las células de la granulosa (lámina 93, pág. 942). A medida que las células se reabsorben y desaparecen, las células circundantes de la estroma migran al espacio que antes ocupaba el folículo, con lo que se elimina todo rastro de su existencia.

En la atresia de grandes folículos en crecimiento, la degeneración del ovocito inmaduro se retrasa y parece que ocurre en forma secundaria a las alteraciones degenerativas de la pared folicular (lámina 93, pág. 942). Este retraso indica que una vez que el ovocito ha logrado su madurez y competencia, ya no es sensible a los mismos estímulos que inician la atresia de las células de la granulosa. Los cambios foliculares comprenden los siguientes acontecimientos secuenciales:

- Iniciación de la apoptosis dentro de las células de la granulosa, lo cual está indicado por el cese de las mitosis y la expresión de las endonucleasas y otras enzimas hidrolíticas dentro de estas células.
- Invasión de la capa granulosa por neutrófilos y macrófagos.
- Invasión de la capa granulosa por franjas de tejido conjuntivo vascularizado.
- Exfoliación de las células de la granulosa dentro del antro folicular.
- Hipertrofia de las células de la teca interna.
- Colapso del folículo conforme la degeneración continúa.
- Invasión de la cavidad del folículo por tejido conjuntivo.

Varios productos genéticos regulan el proceso de atresia folicular. Uno de estos productos es la **proteína nerviosa inhibidora de la apoptosis (NAIP)** inducida por gonadotrofinas, que inhibe y retrasa los cambios apoptósicos en la célula de la granulosa. La expresión del gen de la NAIP está presente en todas las etapas del folículo en crecimiento pero falta en los folículos que sufren atresia. Una concentración elevada de gonadotrofinas inhibe la apoptosis en los folículos ováricos porque aumenta la expresión de NAIP en los ovarios.

El ovocito sufre alteraciones típicas asociadas con la degeneración y la autólisis y los restos son fagocitados por los macrófagos invasores. La membrana pelúcida, que es resistente a las altersaciones autolíticas que ocurren en las células asociadas con ella, se pliega y se colapsa a medida que se desintegra con lentitud dentro de la cavidad del folículo. Los macrófagos en el tejido conjuntivo intervienen en la fagocitosis de la membrana pelúcida y de los restos de las células que se degeneran. La membrana basal, que separa las células foliculares de la teca interna, puede desprenderse de las células foliculares e incrementar su espesor para formar una capa hialina ondulada denominada **membrana vítrea**. Esta estructura es característica de los folículos en las etapas finales de la atresia.

En algunos folículos atrésicos se produce el agrandamiento de las células de la teca interna. Estas células son similares a las células luteínicas de la teca y se organizan en cordones radiales separados por tejido conjuntivo. En el tejido conjuntivo se desarrolla una red capilar extensa. Estos folículos atrésicos, que se parecen a un cuerpo lúteo antiguo, se denominan **cuerpos lúteos atrésicos**.

La glándula intersticial surge de la teca interna del folículo atrésico.

A medida que los **folículos atrésicos** continúan su degeneración, en el centro de la masa celular aparece una cicatriz con estrías hialinas, lo que le imparte el aspecto de un cuerpo albicans pequeño. Esta estructura finalmente desaparece conforme la estroma ovárica invade el folículo en degeneración. En los ovarios de varios mamíferos, los cordones de células luteínicas no se degeneran en forma inmediata pero se fragmentan y se dispersan en la estroma. Estos cordones de células conforman la **glándula intersticial** del ovario y producen hormonas esteroides. El desarrollo de la glándula intersticial es más extenso en las especies animales que tienen muchas crías en cada parto.

En el ovario humano, hay relativamente poca cantidad de células intersticiales. Son más abundantes en el primer año

CUADRO 23-2 Correlación clínica: fecundación in vitro

Existen varias indicaciones para la **fecundación in vitro (IVF)**, pero la principal es la infertilidad causada por una lesión tubárica bilateral no corregible con cirugía o por la ausencia de las tubas uterinas. Para inducir el desarrollo y la maduración foliculares múltiples, las mujeres seleccionadas para un procedimiento de IFV se someten a una hiperestimulación controlada de los ovarios. La hiperestimulación se logra con tratamientos hormonales diferentes en los que se utilizan gonadotrofinas menopáusicas humanas y citrato de clomifeno con FSH o sin ella.

Los oocitos preovulatorios maduros se extraen de los folículos de de Graaf por aspiración transvaginal o por aspiración percutánea guiada por laparoscopia o ecografía. Antes de la inseminación, los oocitos son preincubados en un medio especializado con complementos séricos durante un tiempo determinado por su etapa de madurez.

El semen obtenido se coloca en un medio especial. Los oocitos se añaden, entonces, al medio que contiene el semen para que ocurra la fecundación. De doce a dieciséis horas más tarde, los oocitos se examinan con el microscopio de interferencia diferencial para determinar la presencia de pronúcleos femeninos y masculinos, que son indicadores de una fecundación exitosa (fig. C23-2.1a). En esta etapa, el ovocito fecundado puede congelarse para procedimientos de IVF futuros. En general, el 80 % de los oocitos maduros cultivados in vitro se fecunda. En este punto, el embrión se transfiere a un medio de crecimiento especial durante 24 h a 48 h, donde puede crecer hasta la etapa de cuatro a seis células (Fig. C23-2.1b). Después, en el tercero o cuarto día después de la aspiración inicial del ovocito, se transfieren varios embriones al interior del útero a través de la vagina y el conducto cervical. Antes de la transferencia del embrión, el útero se ha preparado para recibirlo mediante la administración de las hormonas adecuadas. Los embriones se colocan, entonces, en un útero que ha sido preparado hormonalmente para ofrecer las condiciones equivalentes a la de una implantación normal (v. pág. 919). Justo después de la transferencia, se suele iniciar el tratamiento intensivo con progesterona para simular la función del cuerpo lúteo del embarazo.

En los últimos años, los protocolos de tratamiento existentes se han optimizado en un grado tal que las tasas de éxito de embarazo y parto con programas de IVF han superado el 30% por transferencia de embrión. Se podrían lograr mejoras adicionales en los índices de embarazo con la introducción de fármacos nuevos, como FSH recombinante o antagonistas de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) que proporcionasen un tratamiento hormonal individualizado. Por otro lado, la generación de embarazos múltiples, que constituye la complicación principal de la IVF, podría limitarse al reducir la cantidad de embriones transferidos.

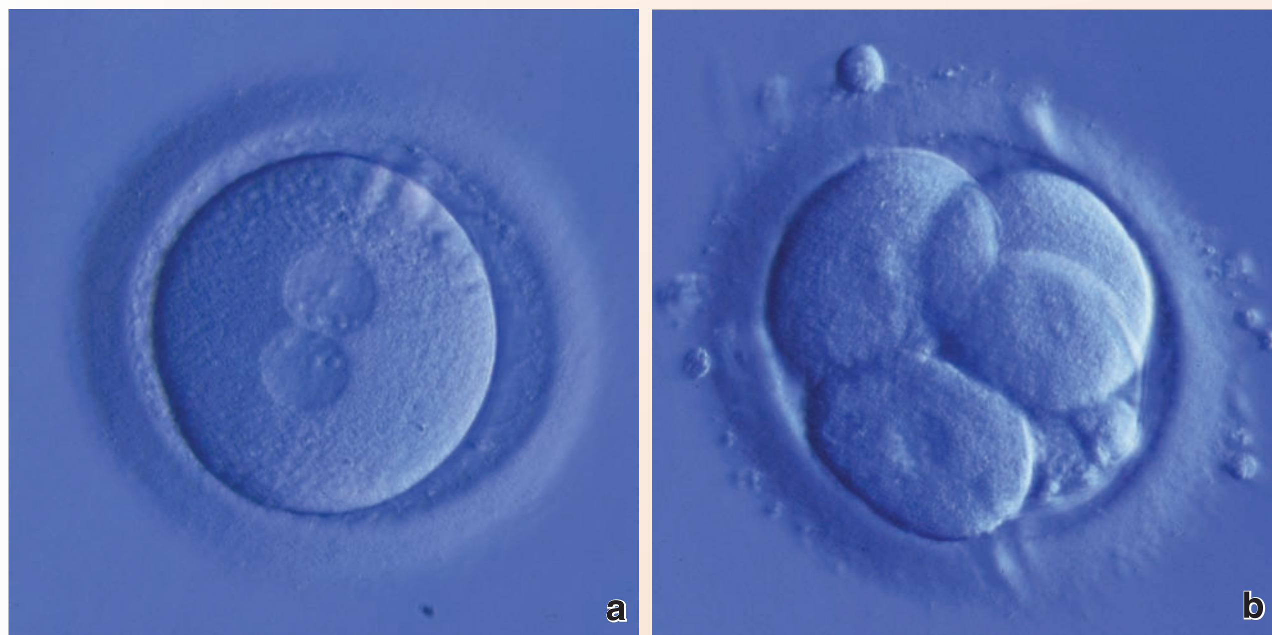


FIGURA C23-2.1 ▲ Etapas iniciales de desarrollo embrionario humano. **a.** Esta imagen, obtenida con un microscopio de interferencia equipado con óptica Nomarski, muestra un ovocito fecundado humano con dos pronúcleos. El cigoto se desarrolla después de la alineación y disolución de las membranas nucleares de los pronúcleos tanto femeninos como masculinos. La célula resultante contendrá un complemento diploide de 46 cromosomas. 400 ×. **b.** Esta imagen muestra un embrión humano de 48 h de vida que está creciendo en un medio de cultivo especial. En esta etapa, el embrión consiste en cuatro células. Es en esta etapa cuando el embrión suele transferirse a la cavidad uterina en los procedimientos de IVF. 400 × (gentileza del Dr. Peter Fehr.)

de vida y durante las fases iniciales de la pubertad, lo cual concuerda con los momentos de más atresia folicular. En la menarca, se produce la involución de las células intersticiales y, por lo tanto, son pocas las que quedan durante la vida fértil y la menopausia. Se ha postulado que en los seres humanos las células intersticiales son una fuente importante de estrógenos que influyen en el crecimiento y desarrollo de los órganos sexuales secundarios durante las etapas iniciales de la pubertad. En otras especies, se ha demostrado que las células intersticiales producen progesterona.

En el hilio del ovario humano se encuentran las células denominadas **células hiliares ováricas** asociadas con los espacios vasculares y las fibras nerviosas amielínicas. Estas células que parecen estar estructuralmente relacionadas con las células intersticiales del testículo, contienen **cristales de Reinke**. Las células hiliares parecen responder a los cambios hormonales durante el embarazo y a la aparición de la menopausia. La investigación indica que las células hiliares secretan andrógenos. La hiperplasia o los tumores asociados con estas células suelen conducir a la masculinización.

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

La irrigación sanguínea de los ovarios proviene de dos fuentes diferentes: las arterias ováricas y las arterias uterinas.

Las **arterias ováricas** son las ramificaciones de la aorta abdominal que pasan a los ovarios a través de los ligamentos suspensorios y proporcionan la irrigación arterial principal a los ovarios y a las tubas uterinas. Estas arterias se anastomosan con la segunda fuente de irrigación del ovario, las **ramificaciones ováricas de las arterias uterinas**, que se originan en las arterias ilíacas internas. Vasos bastante grandes que surgen de esta región de anastomosis atraviesan el mesovario y se introducen en el hilio ovárico. Estas arterias grandes se denominan **arterias helicinas** debido a que se ramifican y se enrollan a medida que pasan a la medula ovárica (v. fig. 23-2).

Las venas que acompañan las arterias forman un plexo denominado **plexo pampiniforme** al abandonar el órgano por el hilio. La vena ovárica se forma a partir del plexo.

En la región cortical del ovario, las redes de vasos linfáticos en las capas de la teca rodean los folículos en desarrollo grandes y los folículos atrésicos, así como los cuerpos lúteos. Los vasos linfáticos siguen el trayecto de las arterias ováricas conforme ascienden hacia los ganglios linfáticos paraaórticos en la región lumbar.

Inervación

Los ovarios están inervados por el plexo ovárico autónomo.

Las fibras nerviosas autónomas que inervan el ovario forman parte sobre todo del plexo ovárico. Aunque está claro que el ovario recibe fibras simpáticas y parasimpáticas, poco se conoce acerca de su distribución real. En la médula hay grupos de células ganglionares parasimpáticas dispersos. Las fibras nerviosas siguen a las arterias en su paso por la médula y la corteza del ovario e inervan el músculo liso de las paredes vasculares. Las fibras nerviosas asociadas con los folículos no perforan su lámina basal. Las terminaciones nerviosas sensitivas están dispersas en la estroma. Las fibras sensitivas envían impulsos a través del plexo ovárico que alcanzan los ganglios espinales de los primeros nervios lumbares. Por lo tanto, el dolor ovárico es referido en la distribución cutánea de estos nervios espinales.

Durante la ovulación, alrededor del 45 % de las mujeres padece el **dolor de la mitad de ciclo**. Suele describirse como un dolor agudo en la región abdominal inferior que dura desde unos pocos minutos hasta 24 h y con frecuencia se acompaña de una hemorragia uterina (metrorragia) leve. Se cree que este dolor está relacionado con la contracción de las células musculares lisas en el ovario así como en sus ligamentos. Estas contracciones responden a un aumento de la concentración de prostaglandinas $F_{2\alpha}$ mediado por el incremento masivo de LH.



TUBAS UTERINAS

Las **tubas uterinas** son órganos pares con forma de tubo que se extienden en forma bilateral desde el útero hacia los ovarios (v. fig. 23-1). También llamados **trompas de Falopio**, estos órganos tubulares transportan el óvulo desde el ovario hasta el útero y proveen el medio ambiente necesario para la fecundación y el desarrollo inicial del cigoto hasta su etapa de mórula. Uno de los extremos de la trompa contiguo al ovario se abre hacia la cavidad peritoneal; el otro extremo se comunica con la cavidad uterina.

Cada **trompa uterina** mide aproximadamente entre 10 cm y 12 cm de longitud y puede dividirse en cuatro segmentos macroscópicos:

- El **infundíbulo** es el segmento de la trompa en forma de embudo contiguo al ovario. En el extremo distal, se abre hacia la cavidad peritoneal. El extremo proximal se continúa con la ampolla. Extensiones de flecos, o **fimbrias**, se extienden desde la boca del infundíbulo hacia el ovario.
- La **ampolla** es el segmento más largo de la trompa y constituye alrededor de dos terceras partes de su longitud total, y es el sitio donde ocurre la fecundación.
- El **istmo** es el segmento medio, estrecho de la trompa uterina, contiguo al útero.
- La porción **uterina** o **intramural**, que mide alrededor de 1 cm de longitud, se ubica dentro de la pared uterina y se abre hacia la cavidad del útero.

La pared de la trompa uterina está compuesta por tres capas.

La pared de la **trompa uterina** se parece a la pared de otras vísceras huecas y está compuesta por una capa serosa externa, una capa muscular intermedia y una capa mucosa interna. No obstante, la trompa carece de submucosa.

- La **serosa** o peritoneo es la capa más externa de la trompa uterina y está compuesta por el mesotelio y una capa delgada de tejido conjuntivo.
- La **muscular**, en la mayor parte de su longitud, está organizada en una capa circular interna bastante gruesa y una capa externa, longitudinal, más delgada. El límite entre estas capas suele ser poco nítido.
- La **mucosa**, que es el revestimiento interno de la trompa uterina, exhibe pliegues longitudinales bastante delgados, que se proyectan hacia la luz de la trompa uterina en toda su longitud. Los pliegues son más abundantes y complejos en la ampolla (fig. 23-14 y lámina 95, pág. 946) y se tornan más pequeños en el istmo.

El **revestimiento epitelial de la mucosa** es un epitelio cilíndrico simple compuesto por dos tipos de células, ciliadas y no ciliadas (fig. 23-14b). Estas células representan diferentes estados funcionales de un único tipo celular.

- Las **células ciliadas** son más numerosas en el infundíbulo y en la ampolla. El batir de los cilios está dirigido hacia el útero.
- Las **células no ciliadas, células en tachuela** son células secretoras que producen el líquido que provee sustancias nutritivas al óvulo.

Las células epiteliales sufren una hipertrofia cíclica durante la fase folicular y atrofia durante la fase lútea en respuesta a los cambios de las concentraciones hormonales, en particular de estrógeno. Además, la relación entre células ciliadas y no ciliadas se modifica durante el ciclo hormonal. El estrógeno estimula la ciliogénesis y la progesterona incrementa la cantidad de las células secretoras. En el momento de la ovulación, el epitelio alcanza una altura de unos 30 μm que después se reduce casi a la mitad, justo antes de iniciarse la menstruación.

En la trompa uterina ocurre transporte bidireccional.

La **trompa uterina** ejecuta movimientos activos justo antes de la ovulación conforme las fimbrias entran en contacto estrecho con el ovario y se ubican sobre la región de la superficie ovárica donde ocurrirá la rotura. Cuando se expulsa el ovocito, las células ciliadas en el infundíbulo lo barren hacia la abertura de la trompa uterina y así impiden que caiga en la cavidad peritoneal. El ovocito se desplaza a lo largo de la trompa uterina mediante contracciones peristálticas. Los mecanismos por los cuales el espermatozoide y el ovocito se desplazan desde los extremos opuestos de la trompa uterina aún no se comprenden por completo. La investigación indica que los **movimientos ciliares** y la **actividad muscular peristáltica** intervienen en los movimientos del ovocito. Por otro lado, el movimiento de los espermatozoides es demasiado rápido para poder explicarse sólo por su movilidad intrínseca. La **fecundación suele ocurrir en la ampolla**, cerca del límite con el istmo. El huevo permanece en la trompa uterina durante unos 3 días antes de ingresar en la cavidad uterina. Varias situaciones que alteran la integridad del sistema de transporte tubárico (p. ej., inflamación, uso de dispositivos intrauterinos, manipulación quirúrgica, ligación tubárica) pueden causar un **embarazo ectópico**. La mayoría de los embarazos ectópicos (98 %) ocurre en la **trompa uterina** (embarazos tubáricos); otros sitios de implantación del blastocisto en los embarazos ectópicos son la cavidad peritoneal, los ovarios y el cuello del útero.



ÚTERO

El útero recibe la mórula en proliferación rápida que proviene de la trompa uterina. Todo el desarrollo embrionario y fetal posterior ocurre dentro del útero, el cual sufre un incremento

FIGURA 23-14 ▲ Fotomicrografía de una trompa uterina humana. a. Este corte transversal se realizó cerca de la región de la ampolla de la trompa uterina. La mucosa se lanza en pliegues extensos que se proyectan dentro de la luz tubárica. La muscular está compuesta por una capa interna gruesa de fibras dispuestas en forma circular y una capa externa de fibras longitudinales. Nótense varias ramas de las arterias uterina y ovárica (*BV*) que transcurren a lo largo de la trompa uterina. 16 ×. **b.** La luz de la trompa está revestida por un epitelio cilíndrico simple compuesto por células ciliadas (hacia arriba del punto señalado por la *punta de flecha*) y células no ciliadas (hacia abajo del punto señalado por la *punta de flecha*). 640 ×.

drástico en tamaño y desarrollo. El útero humano es un órgano hueco, con forma de pera, localizado en la pelvis entre la vejiga y el recto. En una mujer nulípara, pesa entre 30 g y 40 g y mide 7,5 cm de largo, 5 cm de ancho en su parte superior, y 2,5 cm de espesor. Su luz, que también es aplanada, está en continuidad con la de las trompas y la de la vagina.

Desde el punto de vista anatómico, el **útero** se divide en dos regiones:

- El **cuerpo** es la porción superior grande del útero. La superficie anterior es casi plana y la superficie posterior es convexa. La parte superior redondeada del cuerpo que se expande por arriba de la desembocadura de las tubas uterinas recibe el nombre de **fondo uterino**.
- El **cuello o cérvix** es la porción inferior del útero, con forma de barril, que se encuentra separada del cuerpo por **istmo** (v. fig. 23-1). La luz del cérvix, el **conducto cervical**, presenta una abertura estrecha en cada extremo. El **orificio interno** comunica con la cavidad del cuerpo uterino y el **orificio externo** con la luz vaginal.

La pared uterina está compuesta por tres capas (fig. 23-15). Desde la luz hacia fuera son las siguientes:

- **Endometrio**, que es la mucosa del útero.
- **Miometrio**, que es la capa muscular gruesa. Está en continuidad con la capa muscular de la trompa uterina y la vagina. Las fibras de musculo liso también se extienden dentro de los ligamentos fijados al útero.
- **Perimetrio**, que es la capa serosa externa o la cubierta peritoneal visceral del útero. Se continúa con el peritoneo pélvico y abdominal y consiste en un mesotelio y una capa delgada de tejido conjuntivo laxo. Bajo el mesotelio, suele ser prominente una capa de tejido elástico. El perimetrio cubre toda la superficie posterior del útero pero sólo una parte de la superficie anterior. El resto de la superficie anterior consiste en tejido conjuntivo o adventicia.

Tanto el miometrio como el endometrio sufren cambios cíclicos mensuales cuya finalidad es preparar el útero para la implantación de un embrión. Estos cambios constituyen el ciclo menstrual. Si un embrión se implanta, el ciclo se detiene y ambas capas sufren un crecimiento y diferenciación considerables durante el embarazo (que se describe más adelante).

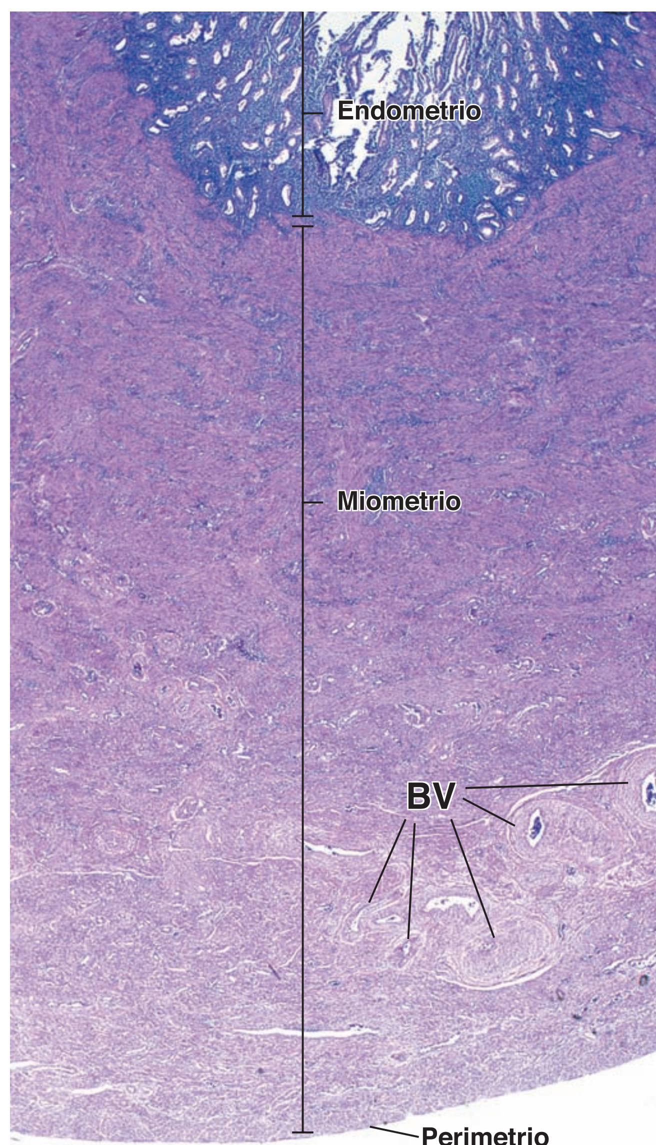


FIGURA 23-15 ▲ Fotomicrografía de un corte sagital de un útero humano. Este corte muestra las tres capas de la pared uterina: el endometrio, la capa más interna que reviste la cavidad uterina; el miometrio, la capa intermedia de músculo liso y el perimetrio, la capa más delgada del peritoneo que cubre la superficie externa del útero. La porción profunda del miometrio contiene los vasos sanguíneos mayores (*BV*) que irrigan el útero. × 8.

El miometrio forma un sincitio estructural y funcional.

El **miometrio** es la capa más gruesa de la pared uterina. Está compuesto por tres capas de músculo liso de límites mal definidos:

- La capa media contiene abundantes vasos sanguíneos grandes (plexos venosos) y vasos linfáticos y se denomina **estrato vascular**. Es la capa más gruesa y posee haces de músculo liso entrelazados con orientación circular o en espiral.
- Los haces musculares lisos en las **capas interna y externa** están orientados predominantemente paralelos al eje longitudinal del útero.

Al igual que en la mayoría de los órganos huecos con forma de bulbo, como la vesícula biliar y la vejiga urinaria, la orientación muscular no está bien definida. Los haces musculares que se observan en los cortes histológicos de rutina parecen estar dispuestos en forma aleatoria. Durante la contracción uterina, las tres capas del miometrio actúan juntas como un sincitio funcional para expulsar el contenido luminal a través de un orificio estrecho.

En un útero no gestante, las células musculares lisas miden unos 50 μm de longitud. Durante el embarazo, el útero sufre un enorme aumento de tamaño. El crecimiento es causado en primer lugar por la hipertrofia de las células musculares existentes, que pueden alcanzar una longitud de más de 500 μm y en segundo lugar por el desarrollo de fibras nuevas a través de la división de células musculares existentes y la diferenciación de células mesenquimáticas indiferenciadas. La cantidad de tejido conjuntivo también se incrementa. A medida que el **embarazo** progresa, la pared uterina se torna cada vez más delgada conforme se estira debido al crecimiento del feto. Después del parto, el útero regresa casi a su tamaño original. Algunas fibras musculares se degeneran, pero la mayoría retorna a su tamaño original. El colágeno producido durante el embarazo para estirar el miometrio, es degradado enzimática-

mente por las células que lo secretaron. La cavidad uterina se mantiene más grande y la pared muscular más gruesa que antes del embarazo.

Comparado con el cuerpo del útero, el cérvix posee más tejido conjuntivo y menos músculo liso. Las fibras elásticas son abundantes en el cérvix pero en el cuerpo del útero sólo se encuentran en cantidades apreciables en la capa externa del miometrio.

Durante un ciclo menstrual el endometrio prolifera y después se degenera.

A lo largo de la vida fértil, el **endometrio sufre cambios cíclicos** mensuales que lo preparan para la implantación del embrión y para sustentar el desarrollo embrionario y fetal ulterior. Los cambios en la actividad secretora del endometrio durante el ciclo están relacionados con la maduración de los folículos ováricos (v. cuadro 23-3). El final de cada ciclo se caracteriza por la destrucción y desprendimiento parciales del endometrio, que se acompañan de hemorragia desde los vasos de la mucosa. La eliminación de sangre y restos de tejido por la vagina, que suele durar de 3 a 5 días, se conoce como **menstruación** o **flujo menstrual**. Se define que el **ciclo menstrual** comienza el día que aparece la menstruación.

Durante la vida fértil, el endometrio está compuesto por dos capas o zonas que se diferencian en estructura y función (fig. 23-16 y lámina 96, pág. 884):

- El **estrato** o **capa funcional** es la porción gruesa del endometrio, que se desprende durante la menstruación.
- El **estrato** o **capa basal** que es retenida durante la menstruación y sirve como fuente para la regeneración del estrato funcional.

El estrato funcional es la capa que prolifera y se degenera durante el ciclo menstrual.

Durante las **fases del ciclo menstrual**, el espesor del endometrio varía entre 1 mm y 6 mm. Está revestido por un epitelio cilíndrico simple con una mezcla de células secretoras y ciliadas.

El epitelio superficial se invagina en la lámina propia subyacente, **estroma endometrial**, para formar las glándulas uterinas. Estas glándulas tubulares simples, que contienen menos células ciliadas, a veces se ramifican en la parte más profunda del endometrio. La estroma endometrial, que parece un me-

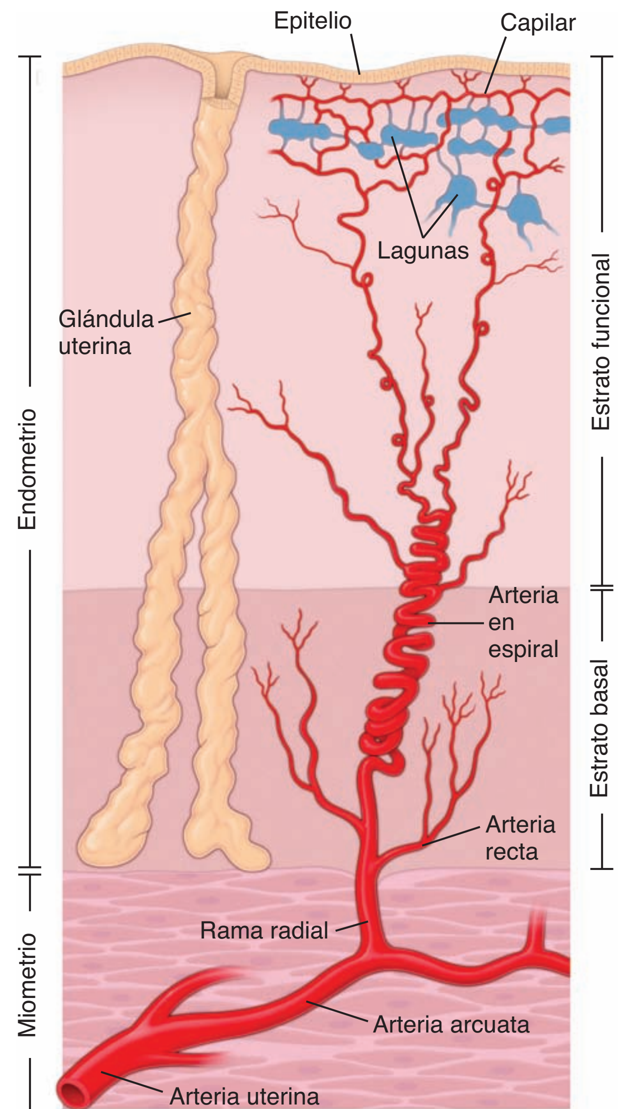


FIGURA 23-16 ▲ Diagrama esquemático que ilustra la irrigación sanguínea arterial al endometrio del útero. Las dos capas del endometrio, el estrato basal y el estrato funcional, son irrigadas por ramas de la arteria uterina. Las arterias en espiral que están en el límite entre estas dos capas se degeneran y se regeneran durante el ciclo menstrual por la acción de los estrógenos y la progesterona. (Basado en Weiss L, ed. Cell and Tissue Biology: A Textbook of Histology, 6th ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.)

CUADRO 23–3 Consideraciones funcionales: resumen de la regulación hormonal del ciclo ovárico

Durante cada **ciclo menstrual**, el ovario sufre cambios cíclicos que comprenden dos fases:

- Fase folicular
- Fase luteínica

La ovulación ocurre entre las dos fases (fig. C23-3.1).

La **fase folicular** se inicia con el desarrollo de una pequeña cantidad de folículos primarios (de 10 a 20) por la acción de la FSH y la LH. La selección de los folículos dominantes ocurre entre los días 5 y 7 del ciclo menstrual. Durante los primeros 8 a 10 días del ciclo, la FSH es la hormona principal que influye sobre el crecimiento de los folículos. Estimula las células de la granulosa y de la teca, las que comienzan a secretar hormonas esteroides, sobre todo estrógenos, hacia la luz folicular. A medida que la producción de estrógenos en el folículo dominante se incrementa, la secreción adenohipofisaria de FSH es inhibida por un circuito de retrocontrol negativo. Los estrógenos continúan acumulándose en la luz folicular y finalmente alcanzan una concentración que independiza el folículo de la FSH para su crecimiento y desarrollo continuos. Al final de la fase folicular, antes de la ovulación, la concentración de progesterona comienza a aumentar por efecto de la LH. La cantidad

(continúa en la pág. 916)

CUADRO 23–3 Consideraciones funcionales: resumen de la regulación hormonal del ciclo ovárico (cont.)

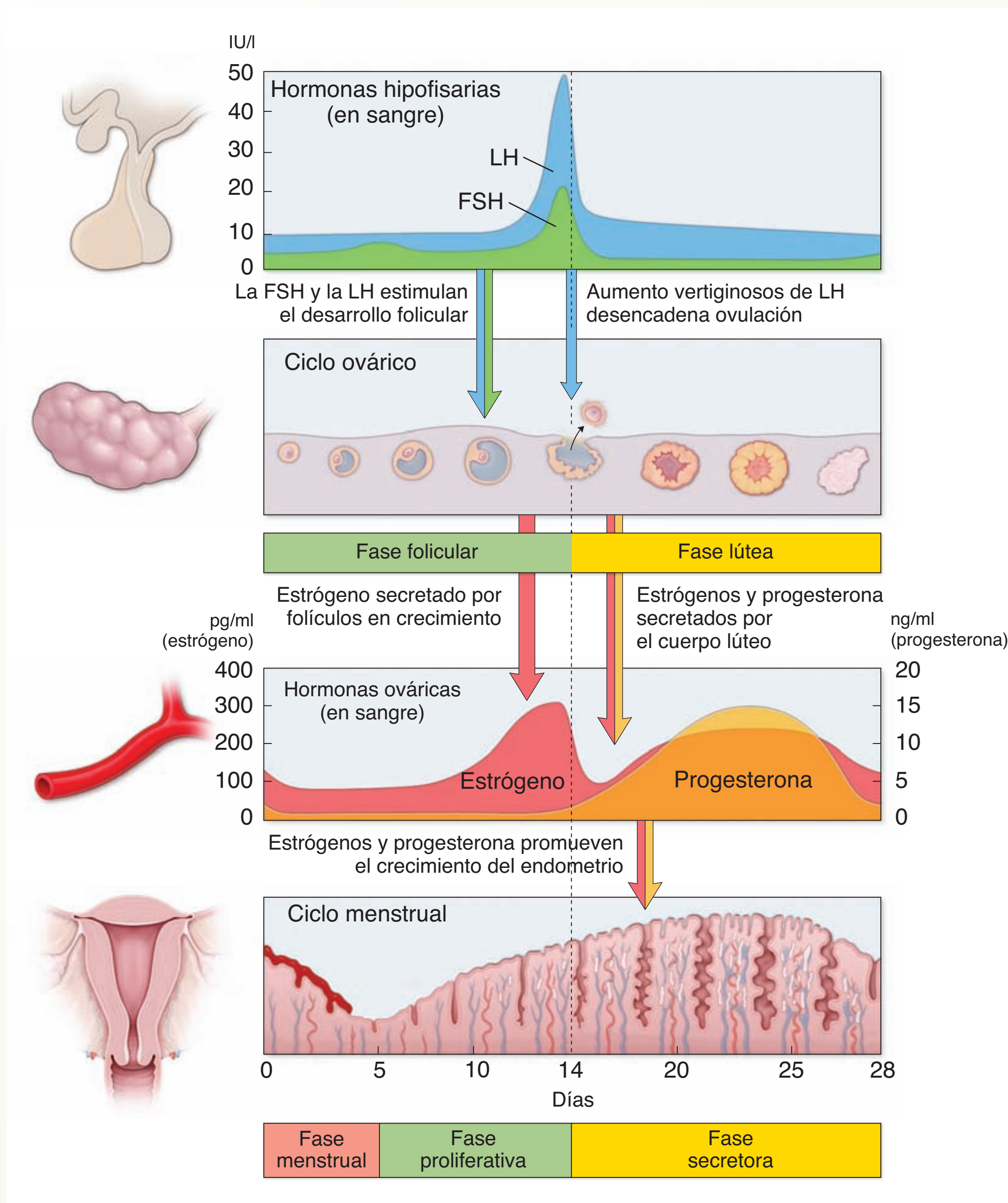


FIGURA C23-3.1 ▲ Relación entre los fenómenos morfológicos y fisiológicos que ocurren durante el ciclo menstrual. El diagrama ilustra la relación de los cambios morfológicos en el endometrio y el ovario con la concentración sanguínea de las hormonas hipofisarias y ováricas durante el ciclo menstrual. Las hormonas hipofisarias y ováricas y sus concentraciones plasmáticas están indicadas en unidades arbitrarias. *LH*, hormona luteinizante; *FSH*, hormona foliculoestimulante.

de estrógenos en la sangre circulante inhibe la producción adicional de FSH por la adenohipófisis. La ovulación es inducida por un aumento vertiginoso de la concentración de LH, que ocurre en forma concomitante con un incremento menor en la concentración de FSH. La expulsión del ovocito se produce unas 34 h a 36 h después del inicio del aumento de la LH o alrededor de 10 h a 12 h después del incremento máximo de esta hormona.

La **fase luteínica** se inicia justo después de la ovulación, mientras las células de la granulosa y de la teca del folículo roto sufren una rápida transformación morfológica para formar el cuerpo lúteo. EL cuerpo lúteo secreta estrógenos y grandes cantidades de progesterona. Por la acción de ambas hormonas, pero sobre todo de la progesterona, el endometrio inicia su fase secretora, que es indispensable para que el útero esté preparado para la implantación en caso de que el óvulo sea fecundado. La LH parece que tiene a su cargo el desarrollo y el mantenimiento del cuerpo lúteo durante el ciclo menstrual. Si la fecundación no ocurre, el cuerpo lúteo se degenera en unos pocos días a medida que disminuyen las concentraciones hormonales. Si la fecundación ocurre, el cuerpo lúteo se mantiene y continúa secretando progesterona y estrógenos. La hCG, que inicialmente es sintetizada por el embrión y más tarde por la placenta, estimula el cuerpo lúteo y es responsable de su mantenimiento durante el embarazo.

sénquima, es muy celular y contiene abundante sustancia fundamental intercelular. Al igual que en la trompa uterina, aquí no hay submucosa que separe el endometrio del miometrio.

El sistema vascular del endometrio también prolifera y se degenera en cada ciclo menstrual.

El endometrio contiene un sistema singular de vasos sanguíneos (v. fig. 23-16). La arteria uterina emite entre 6 y 10 arterias arcuatas que se anastomosan en el miometrio. Las ramas de estas arterias, las **arterias radiales**, ingresan en la capa basal del endometrio donde dan origen a pequeñas arterias rectas que irrigan esta región. La rama principal de la arteria radial continúa su trayecto hacia arriba mientras se enrolla. Por lo tanto, se denomina **arteria en espiral**. Las arterias en espiral emiten muchas arteriolas que con frecuencia se anastomosan y forman un lecho capilar extenso. El lecho capilar incluye segmentos dilatados de paredes delgadas que se denominan **lagunas**. Las lagunas también pueden formar parte del sistema venoso que drena el endometrio. Las arterias rectas y la porción proximal de las arterias en espiral no se modifican durante el ciclo menstrual. La porción distal de las arterias en espiral, bajo la influencia de los estrógenos y la progesterona, sufre una degeneración y una regeneración con cada ciclo menstrual.

Cambios cíclicos durante el ciclo menstrual

Los cambios cíclicos del endometrio durante el ciclo menstrual están representadas por las fases proliferativa, secretora y menstrual.

El **ciclo menstrual** es un espectro continuo de etapas evolutivas en la capa funcional del endometrio. En última instancia, es controlado por las gonadotrofinas secretadas por la porción distal de la hipófisis que regula las secreciones esteroides del ovario. El ciclo normalmente se repite cada 28 días, durante los cuales el endometrio atraviesa una secuencia de cambios morfológicos y funcionales. Es conveniente describir el ciclo en tres fases sucesivas:

- La **fase proliferativa** ocurre al mismo tiempo que la maduración folicular y es afectada por la secreción de los estrógenos ováricos.
- La **fase secretora** coincide con la actividad funcional del cuerpo lúteo y es afectada principalmente por la secreción de progesterona.
- La **fase menstrual** comienza cuando la producción hormonal del ovario declina con la degeneración del cuerpo lúteo (v. cuadro 23-3).

Las fases son parte de un proceso continuo y no hay una separación abrupta entre ellas.

La fase proliferativa del ciclo menstrual es regulada por los estrógenos.

Al final de la fase menstrual, el endometrio está compuesto por una banda delgada de tejido conjuntivo, de más o menos 1mm de espesor, que contiene las porciones basales de las glándulas uterinas y los segmentos proximales de las arterias en espiral (v. fig. 23-16). Esta capa es el estrato basal; la capa desprendida durante la menstruación es el estrato funcional. La **fase proliferativa** se inicia por **acción de los estrógenos**. Las células epiteliales, las células de la estroma y las células endoteliales del estrato basal proliferan con rapidez y pueden observarse los cambios siguientes:

- Las células epiteliales en la porción basal de las glándulas reconstituyen las glándulas y migran para cubrir la superficie endometrial denudada.
- Las células de la estroma proliferan y secretan colágeno y sustancia fundamental.
- Las arterias en espiral se alargan a medida que se restablece el endometrio y estas arterias están apenas contorneadas y no se extienden hasta la tercera parte superior del endometrio.

La fase proliferativa continúa hasta un día después de la ovulación, que ocurre alrededor del día 14 en un ciclo de 28 días. En el final de esta fase, el endometrio ha alcanzado un espesor de unos 3 mm. Las glándulas tienen una luz estrecha y son relativamente rectas con un aspecto levemente ondeado (fig. 23-17a). En la región basal de las células epiteliales hay acumulación de glucógeno. En los preparados histológicos de rutina, la extracción de glucógeno durante la técnica de preparación determina que el citoplasma celular basal aparezca vacío.

La fase secretora del ciclo menstrual es regulada por la progesterona.

Uno o dos días después de la ovulación y por **efecto de la progesterona**, ocurren cambios notorios en el estrato funcional. El endometrio se torna edematoso y finalmente puede alcanzar un espesor de entre 5 mm y 6 mm. Las glándulas crecen y adquieren un aspecto en tirabuzón y su luz se distiende a medida que se llena de productos de secreción (fig. 23-17b). El líquido mucoide producido por el epitelio glandular tiene muchas sustancias nutritivas, en particular glucógeno, que son necesarias para sustentar el desarrollo en el caso de que ocurra la implantación. Ahora las mitosis son infrecuentes. El crecimiento observado en esta etapa es producto de la hipertrofia de las células epiteliales, el aumento de la vascularización y el edema del endometrio. Las arterias en espiral, sin embargo, se alargan y se enrollan más. Se extienden casi hasta la superficie del endometrio (lámina 97, pág. 950).

La acción secuencial de los estrógenos y la progesterona sobre las **células de la estroma** permite su transformación en **células deciduales**. El estimulo transformador es la implantación del blastocisto. El resultado de la transformación consiste en la aparición de células grandes y pálidas, con glucógeno abundante. Si bien su función precisa no se conoce, es claro que estas células proveen un medio favorable para la nutrición del embrión y crean una capa especializada que facilita la separación de la placenta de la pared uterina al final del embarazo.

La fase menstrual es causada por la disminución de la secreción ovárica de progesterona y estrógenos.

El **cuerpo lúteo** produce hormonas en forma activa durante unos 10 días si no se produce la fecundación. Al disminuir con rapidez las concentraciones hormonales ocurren cambios en la irrigación del estrato funcional del endometrio. Al principio, las contracciones periódicas de las paredes de las arterias en espiral, que duran varias horas, causan la **isquemia** del **estrato funcional**. Las glándulas detienen su secreción y el endometrio reduce su espesor conforme la estroma se torna menos edematosa.

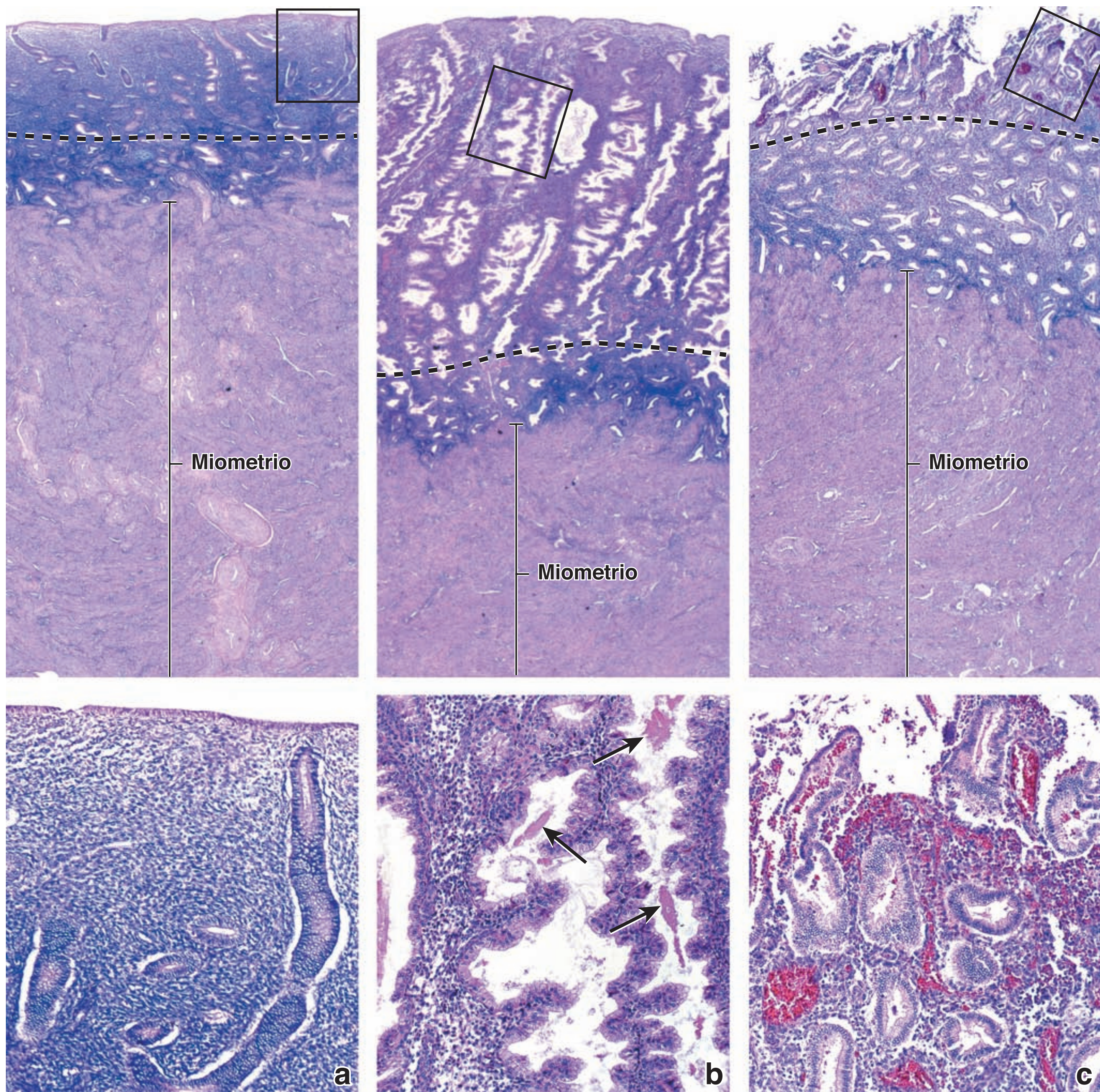


FIGURA 23-17 ▲ Fotomicrografía del revestimiento uterino en las fases proliferativa, secretora y menstrual del ciclo menstrual. **a.** El *panel superior* muestra el endometrio en la fase proliferativa del ciclo. Durante esta fase, el estrato funcional (separado del estrato basal por la *línea de puntos*) aumenta mucho su espesor. 15 ×. El *panel inferior* muestra con más aumento las glándulas endometriales que se extienden desde el estrato basal hacia la superficie. 55 ×. **b** En el *panel superior* se muestra el endometrio en la fase secretora del ciclo. Las glándulas han adquirido un aspecto tortuoso (en tirabuzón) a causa de su gran crecimiento dentro del espesor cada vez mayor del endometrio. El estrato basal (debajo de la *línea de puntos*) exhibe cambios menos drásticos en su morfología. 20 ×. En el *panel inferior* aparecen las glándulas uterinas que se han seccionado en un plano cercano al de sus ejes longitudinales. Nótese la forma de tirabuzón pronunciada de las glándulas y la secreción mucosa (*flechas*). 60 ×. **c.** El *panel superior* muestra el estrato funcional (por arriba de la *línea de puntos*). Gran parte del estrato funcional se ha degenerado y desprendido. 15 ×. El *panel inferior* muestra la sangre extravasada y la necrosis del estrato funcional. 55 ×.

Después de unos 2 días, los periodos prolongados de contracción arterial, con pocos momentos de permeabilidad, causan la destrucción del epitelio de revestimiento superficial y la rotura de los vasos sanguíneos. Cuando las arterias en espiral se ocluyen, la sangre fluye hacia el estrato basal pero no hacia el estrato funcional. El flujo menstrual está compuesto por sangre, líquido uterino y células epiteliales y de la estroma que se han desprendido del estrato funcional. A medida que los fragmentos de tejido se separan del endometrio, los extremos desgarrados de las venas, arterias y glándulas quedan expuestos (fig. 23-17c). El desprendimiento continúa hasta que sólo queda la capa basal. La coagulación de la sangre está inhibida durante este periodo de flujo menstrual. El flujo arterial sanguíneo está restringido, excepto por los breves periodos de relajación de las paredes de las arterias en espiral. La sangre mana en forma continua desde los extremos abiertos de las venas. El periodo de **flujo menstrual** normalmente dura alrededor de 5 días. La pérdida promedio de sangre durante la fase menstrual es de 35 ml a 50 ml. El flujo sanguíneo a través de las arterias rectas mantiene irrigada la capa basal.

Como ya se mencionó, este proceso es cíclico. En la figura C23-3.1 del cuadro 23-3 se ilustra un solo ciclo endometrial

y después muestra un estado grávido conforme se establece al final de la fase secretora. Si no hay fecundación, el cese de la hemorragia acompañara el crecimiento y la maduración de nuevos folículos ováricos. Al comenzar la fase proliferativa del ciclo siguiente, las células epiteliales proliferan con rapidez y migran hacia la superficie para restaurar el epitelio de revestimiento.

Si no hay ovulación (**ciclo anovulatorio**), no se forma el cuerpo lúteo y, por ende, no se produce progesterona. En ausencia de progesterona, el endometrio no ingresa en la fase secretora y continúa en la fase proliferativa hasta la menstruación. En los casos de **infertilidad**, las biopsias endometriales son de utilidad para diagnosticar estos **ciclos anovulatorios,** así como otros trastornos del ovario y del endometrio.

Implantación

Si la fecundación y la implantación se producen, la fase menstrual del ciclo es reemplazada por una fase grávida.

Si hay fecundación y el producto de la concepción se **implanta**, la involución del endometrio se retrasa hasta después del parto. Cuando el blastocisto se implanta en la mucosa uterina al principio de la segunda semana, las células del corion de la placenta en desarrollo comienzan a secretar **hCG** y otras luteotrofinas. Estas hormonas mantienen el cuerpo lúteo y lo estimulan para que continúe la producción de progesterona y estrógenos. Así se impide la involución endometrial y el endometrio sigue desarrollándose durante las primeras semanas de la gestación.

La implantación es el proceso mediante el cual un blastocisto se instala en el endometrio.

El **óvulo humano fecundado** sufre una serie de cambios mientras atraviesa la trompa uterina y llega a la cavidad del útero que lo prepara para su implantación en la mucosa uterina. Desde el comienzo, el embrión en desarrollo inicia el diálogo materno-embrionario, que es indispensable para su mayor desarrollo e implantación. Poco después de la fecundación, el embrión viable secreta el **factor de preimplantación (PIF)**, un péptido de 15 aminoácidos (MVRIKPG- SANKPSDD) especifico para el embrión que promueve la adhesión del embrión al endometrio. En el momento de la implantación, el PIF estimula la proliferación y la invasión del trofoblasto en la decidua basal (v. pág. 920).

El cigoto sufre escisión, seguida de una serie de divisiones mitóticas sin crecimiento celular, cuya consecuencia es un aumento rápido de la cantidad de células en el embrión. Al principio, el embrión se encuentra bajo el control de macromoléculas de información maternas que ya se han acumulado en el citoplasma del óvulo durante la ovogénesis. El desarrollo ulterior depende de la activación del genoma embrionario, que codifica diversos factores de crecimiento, componentes de uniones celulares y otras macromoléculas necesarias para la evolución normal de la etapa de blastocisto.

La masa celular que resulta de la serie de divisiones mitóticas se conoce como **mórula** *(lat. morum,* mora*)* y las células individuales son los **blastómeros**. Unos tres días después de la fecundación, la mórula, que ha alcanzado una etapa de 12 a 16 células y continúa rodeada por la membrana pelúcida, ingresa en la cavidad uterina. La mórula permanece libre en el útero alrededor de un día mientras continúan las divisiones celulares y el desarrollo. El embrión inicial da origen a un blastocisto, una esfera celular hueca con un cúmulo de células localizado en forma central. Este **macizo celular interno** da origen a los tejidos del embrión propiamente dicho, mientras que la capa de células periféricas, el **macizo celular externo** forma el trofoblasto y después la placenta (fig, 23-18).

El líquido entra a través de la membrana pelúcida durante este proceso y forma una cavidad llena de líquido, la **cavidad blastocística**. Este fenómeno define el comienzo de la etapa del **blastocisto**. Conforme el blastocisto permanece libre en la luz uterina durante uno o dos días y sufre divisiones mitóticas adicionales, la membrana pelúcida desaparece. El macizo celular externo ahora se llama **trofoblasto** y el macizo celular interno se denomina **embrioblasto**.

La implantación ocurre durante un período breve conocido como ventana de implantación.

La adherencia del blastocisto al epitelio endometrial ocurre durante la **ventana de implantación**, que es el período

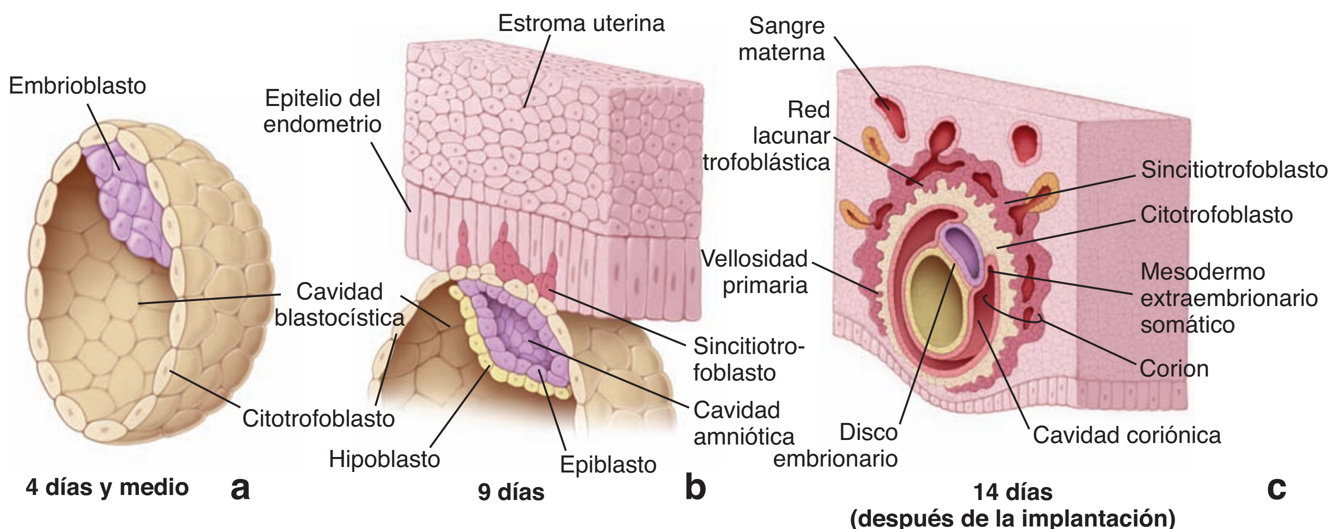


FIGURA 23-18 ▲ Diagramas esquemáticos de blastocistos seccionados. a. Un blastocisto humano de alrededor de 4,5 días de desarrollo que muestra la formación del macizo celular interno. **b.** Un blastocisto de simio de alrededor de 9 días de desarrollo. Las células trofoblásticas del blastocisto de simio han comenzado a invadir las células epiteliales del endometrio. En los seres humanos, los blastocitsos comienzan a invadir el endometrio cerca del quinto o sexto día de desarrollo. **c.** Un blastocisto humano alrededor del día 14 después de la implantación. En esta etapa, las células trofoblásticas se han diferenciado en sincitiotrofoblastos y citotrofoblastos.

durante el cual el útero es receptivo para la implantación del blastocisto. Este periodo breve es el resultado de una serie de acciones programadas de la progesterona y los estrógenos sobre el endometrio. Los **fármacos antiprogesterona,** como la mifepristona (RU-486) y sus derivados, compiten por los receptores en el epitelio endometrial y así bloquean la unión de las hormonas. La incapacidad de la progesterona para acceder a sus receptores impide la implantación y, en consecuencia, cierra efectivamente la ventana. En los seres humanos, la ventana de implantación comienza el día 6 después de la secreción masiva de LH y se completa alrededor del día 10.

Al entrar en contacto con la pared uterina por las **células trofoblásticas** del polo embrionario, el trofoblasto prolifera con rapidez y comienza a invadir el endometrio. El **trofoblasto** invasor se diferencia en un citotrofoblasto y un sincitiotrofoblasto.

- El **citotrofoblasto** es una capa celular interna mitóticamente activa que produce células que se funden con el sincitiotrofoblasto, la capa erosiva externa. La fusión del citotrofoblasto con el sincitiotrofoblasto multinucleado suprayacente puede desencadenarse por la muerte celular programada (apoptosis).
- El **sincitiotrofoblasto** no es mitóticamente activo y consiste en una masa citoplasmática multinucleada. Invade activamente el epitelio y la estroma subyacente del endometrio.

Por la actividad del trofoblasto, el blastocisto queda totalmente sumergido en el endometrio hacia el undécimo día del desarrollo. (La evolución del sincitiotrofoblasto y del citotrofoblasto se describe en la sección sobre la placenta).

El sincitiotrofoblasto posee complejos de Golgi bien desarrollados, REL y RER abundantes, muchas mitocondrias y una cantidad bastante grande de inclusiones lipídicas. Estas características son consistentes con la función secretora de progesterona, estrógenos, hCG y lactógenos que cumple esta capa. Los resultados de estudios recientes indican que las células del citotrofoblasto también pueden ser una fuente de hormonas esteroides y hCG.

Después de la implantación, el endometrio sufre decidualización.

Durante el embarazo, la porción del **endometrio** que sufre cambios morfológicos se denomina **decidua** o **caduca** (**decidua graviditas)**. Como su nombre lo implica, esta capa se desprende con la placenta en el momento del parto. La decidua incluye todo el endometrio excepto por su capa más profunda. Durante el **proceso de decidualización**, que normalmente dura al menos entre 8 y 10 días, las células de la estroma se diferencian en **células deciduales** que son redondeadas y grandes en respuesta a las concentraciones elevadas de progesterona (v. pág. 917). Las glándulas uterinas aumentan de tamaño y se tornan más tortuosas durante la primera parte del embarazo y después se adelgazan y se aplanan conforme el feto en desarrollo va ocupando toda la luz uterina.

Según su relación con el sitio de implantación se identifican **tres regiones diferentes de la decidua** (fig. 23-19):

- La **decidua basal** es la porción del endometrio subyacente al sitio de la implantación.
- La **decidua capsular** es una porción delgada del endometrio que está entre el sitio de la implantación y la luz uterina.
- La **decidua parietal** comprende el resto del endometrio del útero.

Hacia el final del tercer mes, el feto ha crecido hasta el punto en que la decidua capsular subyacente se fusiona con la decidua parietal de la pared opuesta, de manera que la cavidad uterina se oblitera. Alrededor del décimo tercer día del desarrollo, ya ha aparecido un espacio extraembrionario, la **cavidad coriónica** (v. fig. 23-18c). Las capas celulares que forman el límite externo de esta cavidad (es decir, el sincitiotrofoblasto, el citotrofoblasto y el mesodermo extraembrionario somático) reciben la denominación colectiva de **corion**.

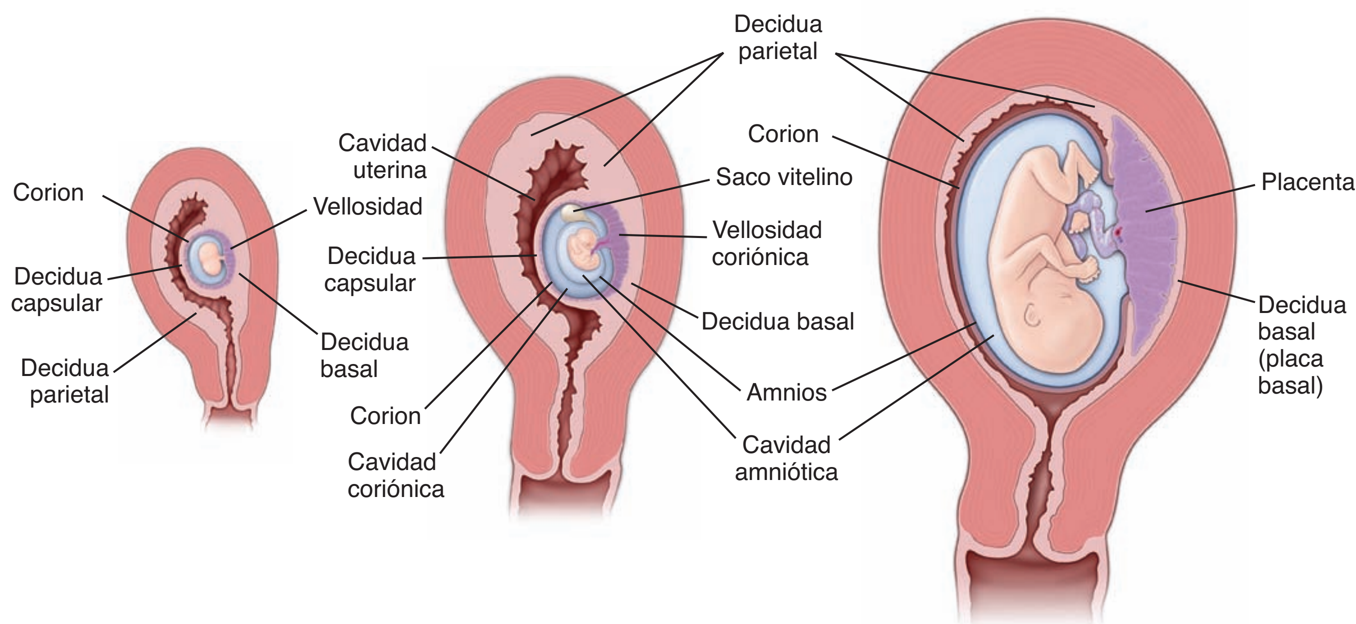


FIGURA 23-19 ▲ Desarrollo de la placenta. Estos dibujos esquemáticos ilustran el crecimiento del útero durante la gestación humana y el desarrollo de la placenta y sus membranas. Nótese que existe una obliteración gradual de la luz uterina y la desaparición de la decidua capsular a medida que se establece la placenta definitiva. (Modificado de Williams J. Am J Obstet Gynecol 1927;13:1.)

La membranas más interna que envuelve el embrión se denominan **amnios** (ve. fig. 23-19).

Cuello uterino

El endometrio del cuello uterino difiere del resto del útero.

La **mucosa cervical** mide alrededor de 2 mm a 3 mm de espesor y difiere mucho del resto del endometrio uterino porque contiene glándulas ramificadas grandes (fig. 23-20 y lámina 98, pág. 952). También carece de arterias en espiral. La mucosa cervical sufre pocos cambios en espesor durante el ciclo menstrual y no se desprende durante el periodo de menstruación. Durante cada ciclo menstrual, sin embargo, las **glándulas cervicales** sufren importantes cambios funcionales que están relacionados con el transporte del espermatozoide dentro del conducto cervical. La cantidad y propiedades del moco secretado por las células glandulares varían durante el ciclo menstrual por la acción de las hormonas ováricas. En la mitad del ciclo, la cantidad de moco producido se incrementa unas 10 veces. Este moco es menos viscoso y parece proporcionar un medio más favorable para la migración espermática. En otros momentos del ciclo menstrual, el moco cervical restringe el paso de los espermatozoides en el útero. Por lo tanto, los mecanismos hormonales aseguran que la ovulación y los cambios en el moco cervical estén coordinados, lo cual aumenta la posibilidad de que haya concepción si los espermatozoides recién eyaculados y el óvulo llegan en forma simultánea al sitio de fecundación en la trompa uterina.

El bloqueo de los orificios de salida de las glándulas mucosas causa la retención de sus secreciones y la formación de dilataciones quísticas en la mucosa cervical denominados quistes de Naboth. Los quistes de Naboth se desarrollan con frecuencia pero son clínicamente importantes sólo si se encuentran en gran cantidad y producen un marcado agrandamiento del cuello uterino.

La zona de transformación es el sitio de transición entre el epitelio estratificado plano vaginal y el epitelio cilíndrico simple cervical.

La porción del cuello uterino que se proyecta en la vagina, la **porción vaginal** o **ectocérvix**, está tapizada por un epitelio estratificado plano (fig. 23-21). En la **zona de** que en las mujeres en edad fértil se localiza justo por fuera del **orificio externo** ocurre una transición brusca entre el epitelio estratificado plano del ectocérvix y el epitelio cilíndrico simple secretor de moco del **conducto cervical**, el **endocérvix** (lámina 98, pág. 952). Antes de la pubertad y después de la menopausia, la zona de transformación se encuentra dentro del conducto cervical (fig. 23-22).

Las **alteraciones metaplásicas** en esta zona de transformación constituyen las lesiones precancerosas del cuello uterino. La metaplasia *(Gr. meta,* más allá; *plassein*, moldear, dar forma) constituye una respuesta adaptativa y reversible a la lesión persistente del epitelio causada por infecciones crónicas. Se debe a la reprogramación de las células madre epiteliales que comienzan a diferenciarse en un linaje celular nuevo. Dentro del conducto cervical (endocérvix), se manifiesta como un reemplazo del epitelio cilíndrico simple por un epitelio estratificado plano totalmente maduro (fig. 23-23). Las células epiteliales cervicales se exfolian en forma constante hacia la vagina. Los preparados de células cervicales teñidos (**extendidos de Papanicolaou [Pap]**) se utilizan de rutina para la detección y el diagnóstico de lesiones precancerosas y cancerosas del cuello uterino.

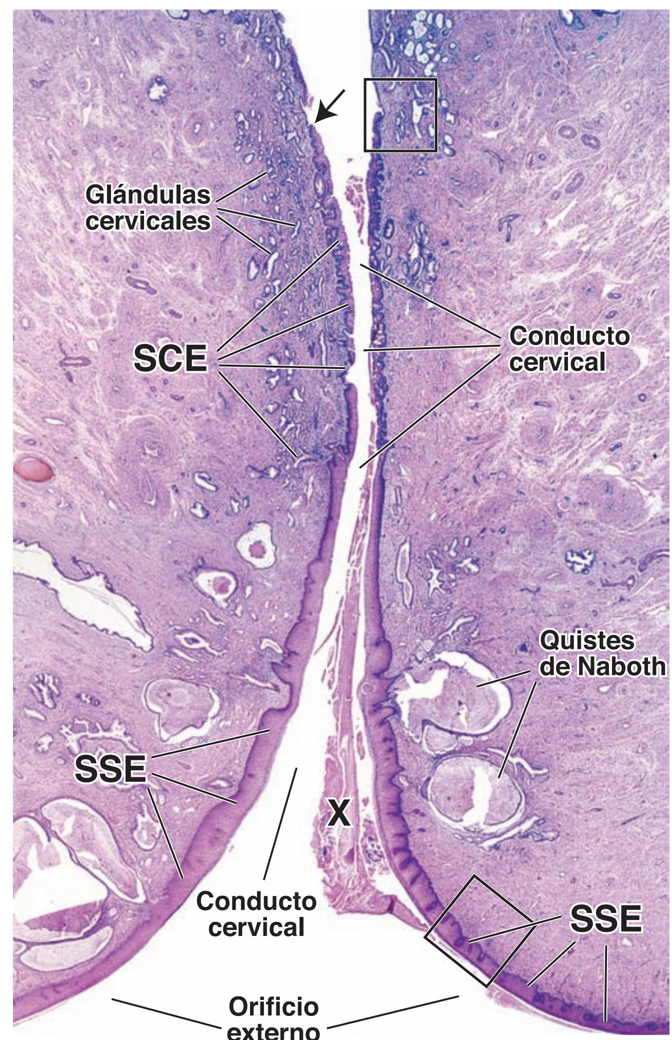


FIGURA 23-20 ▲ Fotomicrografía del cuello uterino humano. Esta muestra teñida con H&E proviene de una mujer posmenopáusica. Su porción inferior se proyecta en la parte superior de la vagina donde un orificio, el orificio externo, conduce al útero a través del conducto cervical. La superficie del cuello está tapizada por un epitelio estratificado plano (*SSE*) que se continúa con el revestimiento epitelial de la vagina. A la altura de la entrada del conducto cervical se produce una transición brusca entre el epitelio estratificado plano y el epitelio cilíndrico simple (*SCE*). En esta muestra, el epitelio estratificado se ha extendido dentro del conducto, un fenómeno que ocurre con el envejecimiento. A lo largo del conducto cervical están las glándulas cervicales secretoras de moco. Estas son glándulas tubulares simples ramificadas que se originan como invaginaciones del revestimiento epitelial del conducto. Con frecuencia, las glándulas se convierten en quistes de Naboth a causa de la retención de la secreción mucosa por el bloqueo de su orificio de salida. El material marcado con una *X* corresponde al moco secretado por las glándulas cervicales. 10 ×.



PLACENTA

El feto en desarrollo es mantenido por la placenta, que deriva de tejidos fetales y maternos.

La placenta está compuesta por una porción fetal, formada por el corion y una porción materna, formada por la decidua basal. Las dos porciones participan en el intercambio fisiológico de sustancias entre las circulaciones materna y fetal.

El **sistema circulatorio uteroplacentario** comienza a desarrollarse alrededor del día 9, con la aparición de espacios

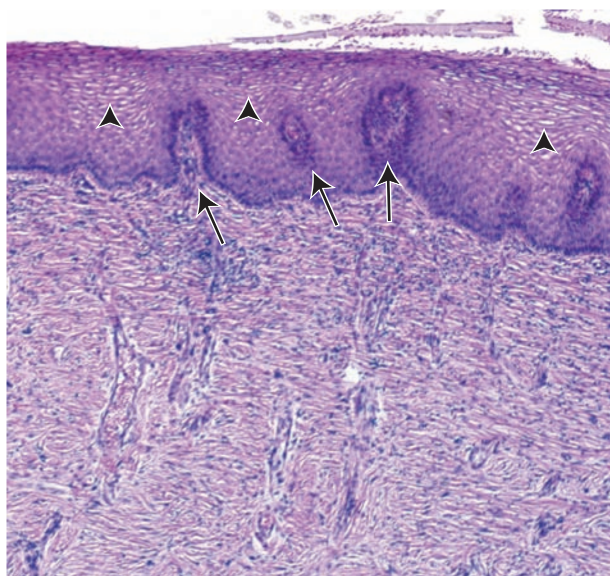


FIGURA 23-21 ▲ Epitelio estratificado plano metaplásico del conducto cervical. Esta fotomicrografía muestra un islote de epitelio estratificado plano totalmente maduro rodeado por un epitelio cilíndrico simple que normalmente se encuentra en el conducto cervical. 450× (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros.)

vasculares denominados **lagunas trofoblásticas** dentro del sincitiotrofoblasto. Los senos maternos que derivan de los capilares que hay en la porción materna de la placenta, se anastomosan con las lagunas trofoblásticas (fig. 23-24). La presión diferencial entre los vasos arteriales y venosos que se comunican con las lagunas, establece un flujo direccional desde las arterias a las venas para formar la circulación uteroplacentaria primitiva. Las vesículas pinocíticas abundantes en los sincitiotrofoblastos indican que hay una transferencia de sustancias nutritivas desde los vasos maternos hacia el embrión.

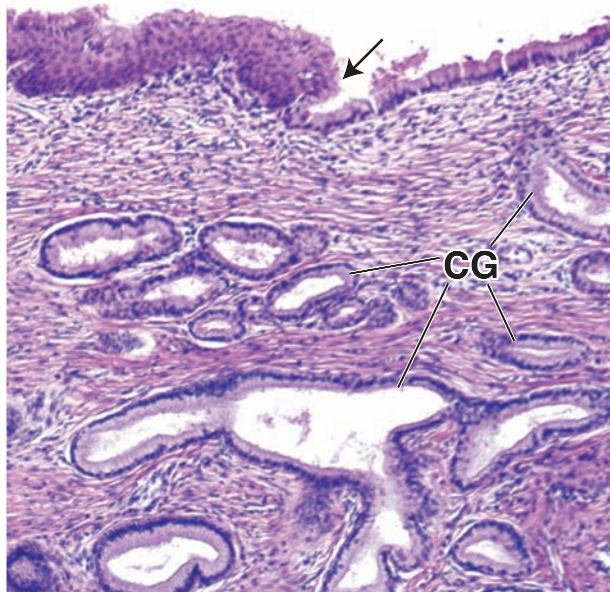


FIGURA 23-22 ▲ Zona de transformación del cuello uterino. Aquí se muestra con más aumento la transición escamocolumnar que aparece dentro del *rectángulo superior* en la figura 23-20. Se debe notar el cambio brusco desde un epitelio estratificado plano hasta uno cilíndrico simple (*flecha*). Las alteraciones neoplásicas que conducen al desarrollo del cáncer de cuello uterino suelen comenzar en esta zona de transformación. Dentro del tejido conjuntivo se encuentran las glándulas cervicales (*CG*) secretoras de moco, ramificadas, compuestas por un epitelio cilíndrico simple que es continuo con el revestimiento epitelial del conducto cervical. 120×.

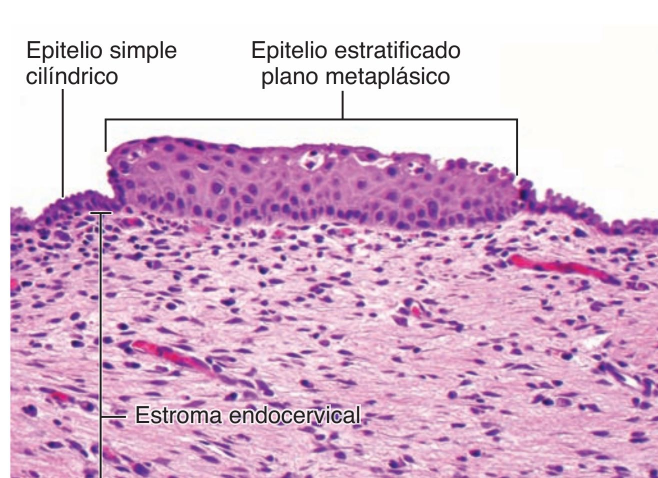


FIGURA 23-23 ▲ Epitelio estratificado plano metaplásico del conducto cervical. Esta fotomicrografía muestra un islote de epitelio estratificado plano totalmente maduro rodeado por un epitelio cilíndrico simple que normalmente se encuentra en el conducto cervical. 450× (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros.)

La proliferación del **citotrofoblasto**, el crecimiento del **mesodermo coriónico** y el desarrollo de los vasos sanguíneos dan origen sucesivamente a las vellosidades coriónicas (fig. 23-25). Los cambios que sufren son los siguientes:

- **Vellosidades coriónicas primarias** que se forman por la rápida proliferación del citotrofoblasto. Éste envía cordones o aglomeraciones celulares hacie el interior de las lagunas trofoblásticas llenas de sangre que hay en el sincitiotrofoblasto (v. fig. 23-18b y fig. 23-26). Las vellosidades primarias aparecen entre los días 11 y 13 del desarrollo embrionario.
- **Vellosidades coriónicas secundarias** que están compuestas por un centro de mesénquima que está rodeado por una capa interna de citotrofoblasto y una capa externa de sincitiotrofoblasto (v. fig. 23-25). Aparecen alrededor del día 16 cuando las vellosidades coriónicas primarias son invadidas por tejido conjuntivo laxo del mesénquima coriónico. Las vellosidades secundarias cubren toda la superficie del saco coriónico.
- **Vellosidades coriónicas terciarias** que se forman hacia el final de la tercera semana cuando en las vellosidades secundarias aparecen vasos sanguíneos que se han desarrollado en sus centros de tejido conjuntivo (v. fig. 23-24b y lámina 100, pág. 956).

A medida que se forman las vellosidades terciarias, las células citotrofoblásticas en las vellosidades continúan creciendo hacia afuera a través del sincitiotrofoblasto. Cuando llegan al endometrio materno, continúan la proliferación hacia los lados para entrar en contacto con cordones similares provenientes de vellosidades vecinas. Por lo tanto, alrededor del sincitiotrofoblasto se forma una capa delgada de células citotrofoblásticas denominadas **cubierta trofoblástica**. La cubierta trofoblástica sólo está interrumpida en los sitios donde los vasos maternos se comunican con los espacios intervellosos. Las vellosidades coriónicas forman brotes trofoblásticos en forma continua durante todo el embarazo. Las vellosidades coriónicas pueden permanecer libres (**vellosidades flotantes**) en el espacio intervelloso o crecer en el lado materno de la placenta (placa basal) para formar las **vellosidades de células madre** o **vellosidades de anclaje**. El crecimiento

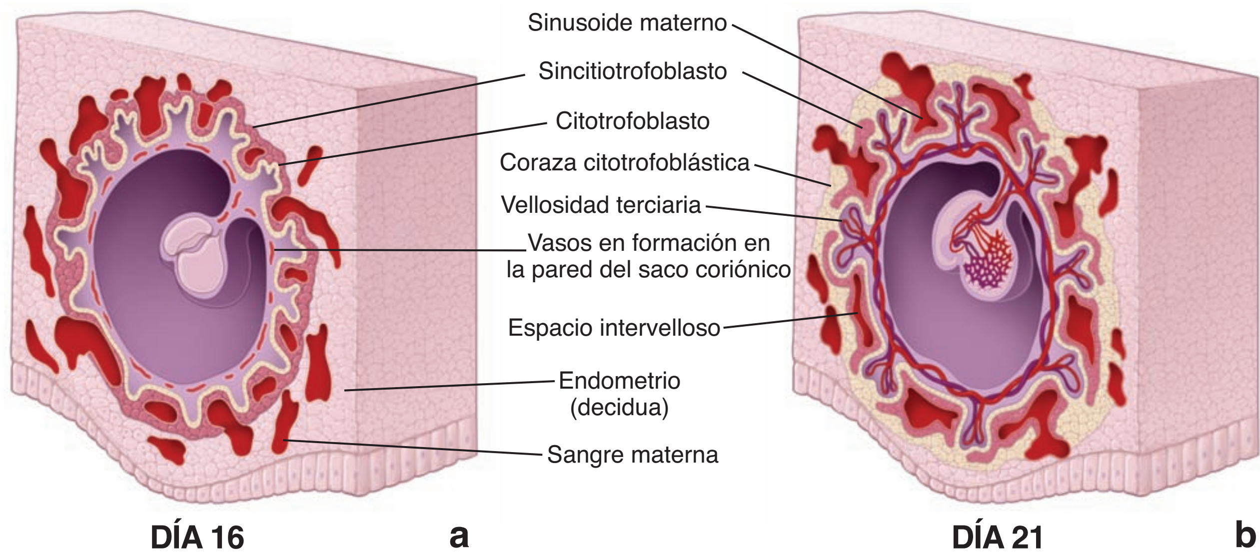


FIGURA 23-24 ▲ Diagramas esquemáticos de cortes a través de un embrión humano en desarrollo. a. Este dibujo muestra el saco coriónico y la placenta en el día 16 días del desarrollo. **b.** El mismo embrión a los 21 días de desarrollo. El diagrama ilustra la separación de los vasos sanguíneos fetales y maternos por la membrana placentaria, que está formada por el endotelio de los capilares, el mesénquima, los citotrofoblastos y el sincitiotrofoblasto.

futuro de la placenta se logra por el crecimiento intersticial de la cubierta trofoblástica.

Durante el embarazo, las vellosidades maduran y reducen el tamaño de su diámetro. La capa de citotrofoblastos parece discontinuarse y, en algunas regiones, los núcleos de los sincitiotrofoblastos se reúnen en cúmulos para formar **nudos sincitiales** dispersos en forma irregular (v. fig. 23-25; lámina 100, pág. 956). La cantidad de **nudos sincitiales** se incrementan con la edad gestacional de la placenta y pueden ser usados para evaluar la **madurez de la vellosidad**. El aumento de los nudos sincitiales también está asociado con algunas patologías, como la **malperfusión uteroplacentaria**.

En la estroma de tejido conjuntivo de las vellosidades se reconocen varios tipos celulares: células mesenquimatosas, células reticulares, fibroblastos, miofibroblastos, células musculares lisos y **células presentadoras de antígenos placentarios fetales (macrófagos placentarios)**, que históricamente se conocen como **células de Hofbauer** (lámina 100, pág. 956). Las células presentadoras de antígenos placentarios fetales son los macrófagos específicos de las vellosidades de origen fetal, que participan en las reacciones inmunitarias innatas de la placenta. En respuesta a los antígenos, estas células proliferan y expresan una cantidad mayor de receptores superficiales específicos que reconocen y se unen a una variedad de patógenos. Al igual que otras células presentadoras de antígenos, si se estimulan aumentan la cantidad de moléculas del complejo principal de histocompatibilidad II (MHC II) en su superficie. Son más frecuentes en la placenta joven. Las

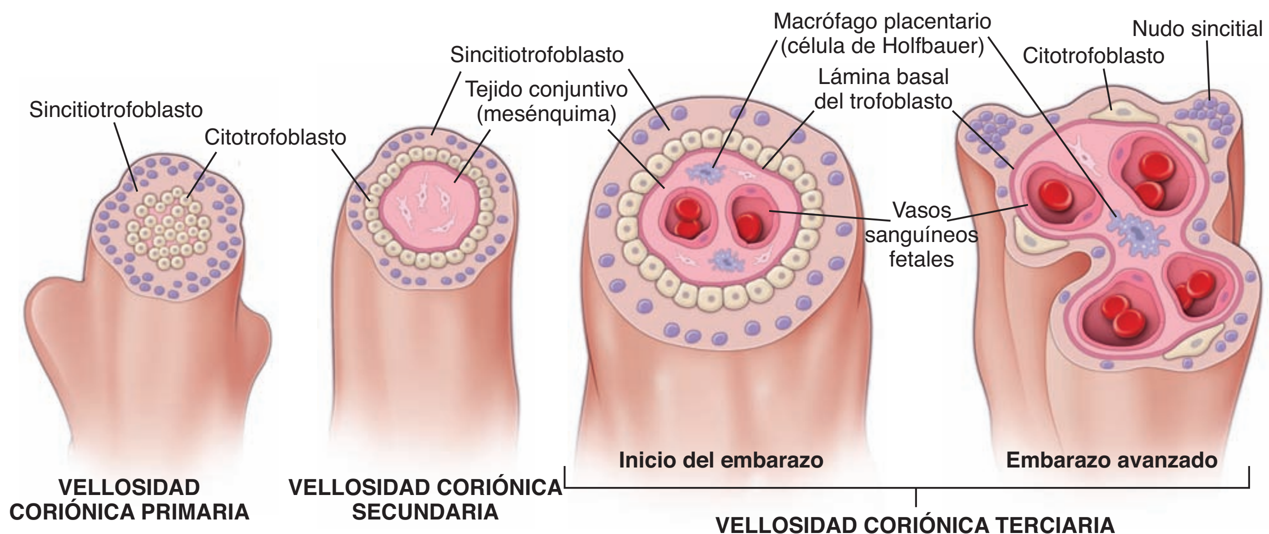


FIGURA 23-25 ▲ Diagrama esquemático de las vellosidades coriónicas en varias etapas del desarrollo. Este dibujo muestra las etapas del desarrollo de una vellosidad coriónica. La vellosidad primaria corresponde a la primera etapa del desarrollo en la cual el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto forman extensiones digitiformes en la decidua materna. En la vellosidad coriónica secundaria, el tejido conjuntivo extraembrionario (mesénquima) crece en las vellosidades y es rodeado por una capa del citotrofoblasto. En la vellosidad coriónica terciaria, los vasos sanguíneos y las células de sostén se diferencian dentro del centro mesenquimatoso. Al inicio del embarazo, las vellosidades son grandes y edematosas con pocos vasos sanguíneos rodeados por muchas células de tejido conjuntivo. Éstas están cubiertas por una capa gruesa de sincitiotrofoblasto y una capa continua de células citotrofoblásticas. En el embarazo avanzado (de término), la capa de citotrofoblastos parece ser discontinua y los núcleos de los sincitiotrofoblastos se agrupan para formar proyecciones irregularmente dispersas denominadas *nudos sincitiales*. En el centro del tejido conjuntivo hay más vasos sanguíneos fetales, que se tornan menos celulares y contienen menos macrófagos placentarios.

vacuolas de estas células contienen lípidos, glucosaminoglucanos y glucoproteínas. Estudios recientes sobre **placentas infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH)** indican que el virus se encuentra principalmente dentro de las células presentadoras de antígenos placentarios fetales y en el sincitiotrofoblasto.

En el inicio del desarrollo, los vasos sanguíneos de las vellosidades establecen comunicación con los vasos del embrión.

La sangre comienza a circular a través del sistema cardiovascular embrionario y las vellosidades alrededor de los 21 días. Los espacios intervellosos son el sitio de intercambio de sustancias nutritivas, productos e intermedios metabólicos y productos de desecho entre los sistemas circulatorios materno y fetal.

Durante las primeras 8 semanas, las vellosidades cubren toda la superficie coriónica, pero conforme el crecimiento continúa, las vellosidades en la decidua capsular comienzan a degenerarse y dejan una superficie relativamente avascular denominada **corion liso**. Las vellosidades contiguas a la decidua basal aumentan en cantidad y tamaño con rapidez y se ramifican mucho. Esta región del corion, que es el componente fetal de la placenta, se denomina el **corion frondoso** o **corion velloso**. La capa de la placenta desde la cual se proyectan las vellosidades, recibe el nombre de **placa coriónica** (lámina 99, pág. 954).

Durante el periodo de rápido crecimiento del corion frondoso, alrededor del cuarto o quinto mes de gestación, la parte fetal de la placenta se divide por acción de los **tabiques placentarios (deciduales)** en 15 a 25 estructuras denominadas **cotiledones**. Los tabiques placentarios con forma de cuña forman los límites de los cotiledones y dado que no se fusionan con la placa coriónica, la sangre materna puede circular con facilidad entre ellos. Los cotiledones aparecen como regiones abultadas en el lado materno de la placa basal.

La **decidua basal** forma una capa compacta (placa basal) que es el componente materno de la placenta (v. fig. 23-26). La **placa basal**, la parte más externa de la placenta que entra en contacto con la pared uterina, consiste en tejidos embrionarios (cubierta trofoblástica que contiene una capa delgada de sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto) y tejidos maternos (decidua basal). Los vasos de esta parte del endometrio suministran sangre a los espacios intervellosos. Excepto cuando hay rotura de las paredes capilares, fenómeno que es relativamente raro pero más frecuente durante el parto, la sangre materna y la sangre fetal no se mezclan.

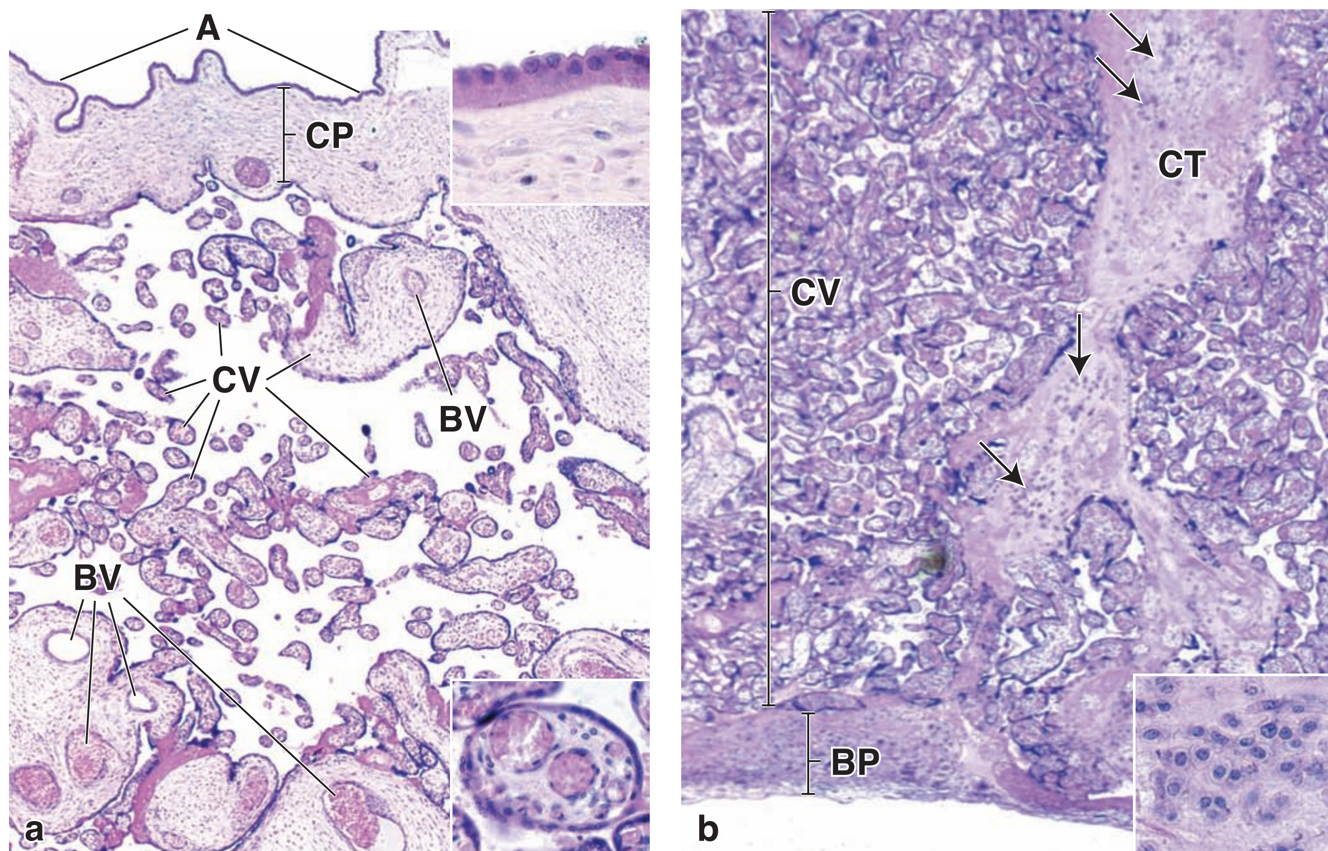


FIGURA 23-26 ▲ Fotomicrografía de una placenta humana. a. En esta muestra teñida con H&E aparece la superficie amniótica (*A*), la placa coriónica (*CP*) y, por debajo, las siluetas de tamaños diversos de las vellosidades coriónicas (*CV*). Estas vellosidades surgen de la placa coriónica en la forma de troncos vellosos grandes que se ramifican en vellosidades cada vez más pequeñas. En las vellosidades más grandes son visibles sus vasos sanguíneos (*BV*). Las vellosidades más pequeñas contienen capilares en los que ocurre el intercambio de sustancias. 60×. **Recuadro superior.** Esta imagen muestra con más aumento el epitelio simple cúbico del amnios y el tejido conjuntivo subyacente. 200×. **Recuadro inferior.** Aquí se ve con más aumento un corte transversal de una vellosidad que contiene varios vasos sanguíneos más grandes y una capa delgada de sincitiotrofoblasto superficial. 200×. **b.** En este corte teñido con H&E se ve el lado materno de la placenta. La placa (*BP*), la porción del útero al que algunas vellosidades coriónicas (*CV*) se fijan, se observa en la parte *inferior* de la fotomicrografía. También es visible un componente de tejido conjuntivo (*CT*) de la estroma, parte de la placa basal, a la cual también se unen muchas vellosidades coriónicas. Dentro de la placa basal y la estroma del tejido conjuntivo hay cúmulos celulares, las células deciduales (*flechas*), que derivan de células de tejido conjuntivo. 60×. **Recuadro.** Células deciduales vistas con más aumento. 200×.

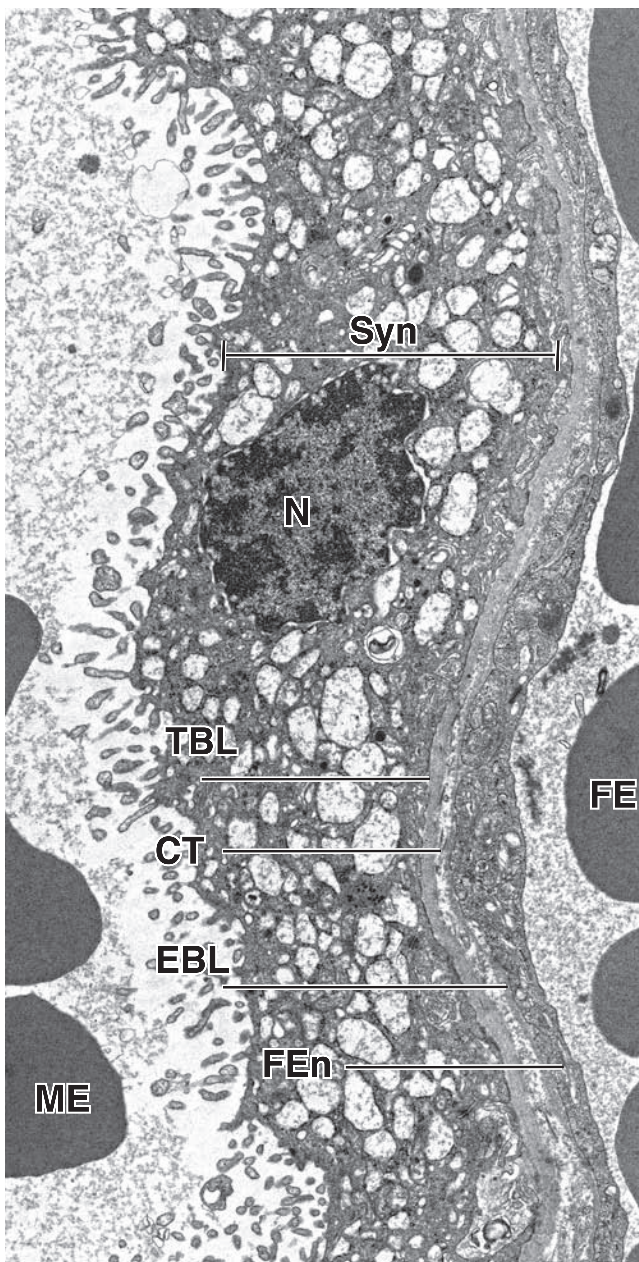


FIGURA 23-27 ▲ Barrera placentaria humana en el tercer trimestre de embarazo. Esta fotomicrografía electrónica de gran aumento muestra la capa más delgada de una barrera placentaria desarrollada por completo (el corte no incluye las células citotrofoblásticas que forman una capa delgada (o discontinua) en la placenta humana). La luz del espacio intervelloso que contiene eritrocitos maternos (*ME*) (*a la izquierda*) está separado del espacio capilar fetal que contiene eritrocitos fetales (*FE*) (*a la derecha*). El espacio intervelloso está revestido por sincitiotrofoblastos (*Syn*) multinucleados. Su superficie contiene microvellosidades que se proyectan en el espacio sanguíneo materno. El citoplasma del sincitiotrofoblasto contiene núcleos (*N*) múltiples y abundancia de vesículas de transporte, REL, RER, mitocondrias y algunas inclusiones lipídicas. El sincitiotrofoblasto se localiza sobre la lámina basal (*TBL*), que se encuentra separada de la lámina basal (*EBL*) de las células endoteliales fetales (*FEn*) por una delgada capa de tejido conjuntivo (*CT*). 11000 × (gentileza del Dr. Holger Jastrow.)

La sangre fetal y la sangre materna están separadas por la barrera placentaria.

La separación de la sangre fetal y la sangre materna, conocida como **barrera placentaria**, es mantenida principalmente por las capas de tejido fetal (fig. 23-27). A partir del cuarto mes, estas capas se tornan muy delgadas para facilitar el intercambio de productos a través de la barrera placentaria. El adelgazamiento de la pared de la vellosidad es causado en parte por la degeneración de la capa citotrofoblástica interna (v. fig. 23-26). Sin embargo, estudios recientes indican que si bien la capa citotrofoblástica se vuelve mucho más delgada, no se torna discontinua.

En su estado más delgado, la **barrera placentaria** consiste en:

- Sincitiotrofoblasto
- Capa citotrofoblástica interna delgada (o discontinua)
- Lamina basal del trofoblasto
- Tejido conjuntivo (mesenquimatoso) de la vellosidad
- Lámina basal del endotelio
- Endotelio de los capilares placentarios fetales en la vellosidad terciaria

Esta barrera es muy parecida a la barrera hematogaseosa del pulmón, con la cual tiene una analogía funcional importante, como es el intercambio de oxigeno y dióxido de carbono, en este caso entre la sangre materna y la sangre fetal. También se parece a la barrera hematogaseosa porque en su tejido conjuntivo posee un tipo particular de macrófago, que en este caso es la célula presentadora de antígenos placentaria fetal (célula de Hofbauer).

La placenta es el sitio de intercambio de gases y metabolitos entre las circulaciones materna y fetal.

La sangre fetal ingresa a la placenta a través de un par de **arterias umbilicales** (fig. 23-28). Al entrar en la placenta, estas arterias se ramifican en varios vasos de disposición radial que a su vez emiten muchas ramas en la placa coriónica. Las ramas de estos vasos se introducen en las vellosidades y forman redes capilares extensas en asociación estrecha con los espacios intervellosos. El intercambio de gases y productos metabólicos ocurre a través de las capas fetales delgadas que separan los dos torrentes sanguíneos en este nivel. Los anticuerpos también pueden cruzar esta barrera e ingresar en la circulación fetal para proveer inmunidad pasiva contra una gran variedad de agentes infecciosos, por ejemplo, los de la difteria, la viruela y el sarampión. La sangre fetal retorna a través de un sistema de venas que son paralelas a las arterias excepto que convergen en una sola **vena umbilical**.

La sangre materna llega a la placenta a través de 80 a 100 arterias endometriales en espiral que perforan la placa basal. La sangre de estas arterias en espiral fluye hacia la base de los espacios intervellosos, los que contienen alrededor de 150 ml de sangre materna que se recambia de tres a cuatro veces por minuto. La presión sanguínea dentro de las arterias en espiral es mucho más alta que la de los espacios intervellosos. Al ser inyectada en cada latido, la sangre llega a la profundidad de estos espacios. Al disminuir la presión, la sangre refluye sobre las superficies de las vellosidades y finalmente ingresa en las venas endometriales que también están en la base de los espacios.

El intercambio de gases y productos metabólicos ocurren mientras la sangre fluye sobre las vellosidades. Normalmente, el agua, el dióxido de carbono, los productos de desecho metabólico y las hormonas son transferidas desde la sangre fetal a la sangre materna; el agua, el oxigeno, los metabolitos, los electrolitos, las vitaminas, las hormonas y algunos anticuerpos fluyen en la dirección opuesta. La barrera placentaria no excluye muchos de los agentes potencialmente peligrosos como el alcohol, la nicotina, los virus, los fármacos, las hormonas

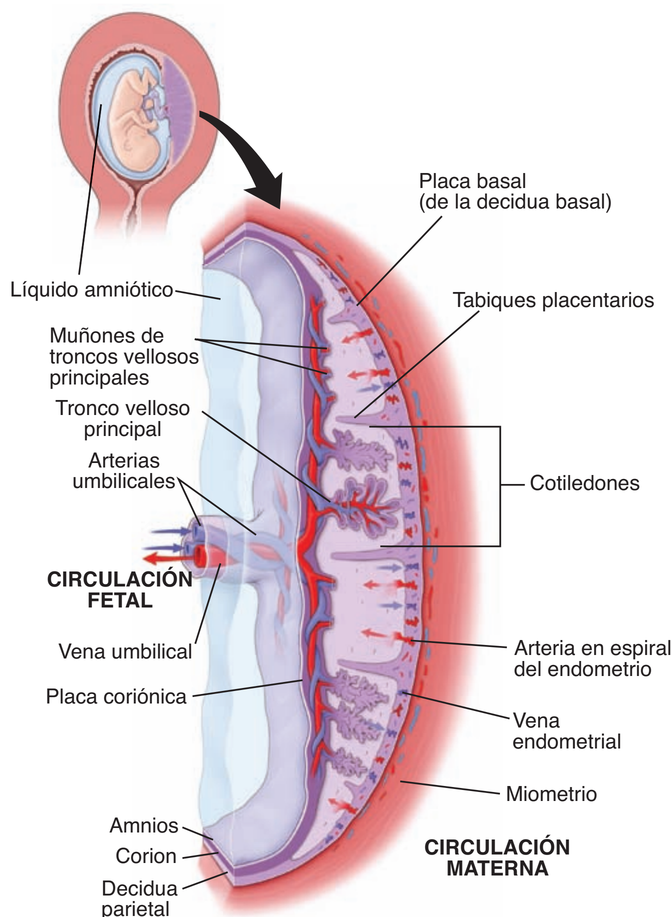


FIGURA 23-28 ▲ Diagrama esquemático de una placenta humana madura. El corte sagital del útero (*arriba*) con el embrión en desarrollo muestra la ubicación más común de la placenta. La placenta madura (*abajo*) está dividida en cotiledones por los tabiques placentarios que están formados por las evaginaciones de la decidua basal. La sangre materna ingresa en la placenta a través de muchas arterias en espiral endometriales que perforan la placa basal. Al entrar en el cotiledón, la sangre pasa a la profundidad del espacio intervelloso (*flechas rojas*). Después, fluye por la superficie de las vellosidades, donde se produce el intercambio de gases y de productos metabólicos. La sangre materna finalmente abandona el espacio intervelloso (*flechas azules*) a través de las venas endometriales. La sangre fetal ingresa en la placenta a través de las arterias umbilicales que se dividen en una serie de arterias dispuestas en forma radial dentro de la placa coriónica. Las ramas de los vasos pasan al tronco velloso principal y allí forman redes capilares extensas. Las venas de las vellosidades, que siguen paralelas a las arterias, transportan la sangre de retorno a través del sistema venoso fetal.

exógenas y los metales pesados. Por lo tanto, durante el embarazo, debe evitarse la exposición a estos agentes o su ingestión para reducir el riesgo de causar lesiones al embrión o al feto.

Antes de que se establezca la circulación en la placenta, el crecimiento del embrión es sustentado, en parte, por productos metabólicos que son sintetizados por el trofoblasto o transportados a través de él. El sincitiotrofoblasto sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos, así como otras sustancias nutritivas utilizadas por el embrión.

La placenta es un órgano endocrino importante que produce hormonas esteroides y proteicas.

La **placenta** también funciona como un **órgano endocrino**, que produce hormonas esteroides y peptídicas, así como prostaglandinas, que desempeñan un papel importante en el inicio del parto. Estudios inmunocitoquímicos indican que el sincitiotrofoblasto es el sitio de síntesis de estas hormonas.

Las **hormonas esteroides** (progesterona y estrógenos) son esenciales para mantener el embarazo. A medida que la gestación progresa, la placenta reemplaza al cuerpo lúteo en su papel de secretor principal de estos esteroides. Hacia el final de la octava semana, la placenta produce progesterona suficiente para mantener el embarazo si el cuerpo lúteo se extirpa quirúrgicamente o deja de funcionar. En la producción de estrógenos placentarios, la corteza suprarrenal fetal desempeña un papel crucial porque provee los precursores necesarios para la síntesis de estas hormonas. Dado que la placenta carece de las enzimas necesarias para la producción de precursores estrogénicos, se establece una **unidad fetoplacentaria (endocrina)** cooperadora. Desde el punto de vista clínico, la verificación de la síntesis de estrógenos durante el embarazo se puede utilizar como un **índice del desarrollo fetal**.

La placenta secreta las siguientes **hormonas peptídicas**:

- **Gonadotrofina coriónica humana (hCG)** que es necesaria para la implantación y el mantenimiento del embarazo. Su síntesis comienza alrededor del día 6, aún antes de que se forme el sincitiofibroblasto. La hCG exhibe una gran homología de secuencia (de alrededor del 85 %) con la LH, que es necesaria para la ovulación y el mantenimiento del cuerpo lúteo durante el ciclo menstrual. En forma similar a la acción de la LH durante el ciclo menstrual, la hCG mantiene el cuerpo lúteo durante las etapas iniciales del embarazo. La hCG también tiene una notable homología con la hormona hipofisaria estimulante del tiroides (TSH), lo que puede ser la causa del **hipertiroidismo gestacional** por la estimulación de la glándula tiroides materna para incrementar la secreción de la tetrayodotironina (T_4). La cuantificación de la hCG se utiliza para detectar el embarazo en forma precoz y para determinar la viabilidad de la gestación. Otros dos trastornos clínicos que aumentan las concentraciones sanguíneas de hCG son las **enfermedades trofoblásticas** y los **embarazos ectópicos**.
- **Somatomamotrofina coriónica humana (hCS)**, también conocida como **lactógeno placentario humano (hPL)**, está muy relacionada con la hormona de crecimiento humana. Se sintetiza en el sincitiotrofoblasto y promueve el crecimiento general, regula el metabolismo de la glucosa y estimula la proliferación de los conductos mamarios en la mama materna. Los efectos de la hCS sobre el metabolismo materno son importantes, pero la función de esta hormona en el desarrollo fetal sigue sin conocerse.
- **Factores símil insulina I y II (IGF-I e IGF-II)**, que son producidos por el citotrofoblasto y estimulan su proliferación y su diferenciación.
- **Factor de crecimiento endotelial (EGF)**, que en la placenta joven tiene una acción doble dependiente de la edad. En la placenta de 4 a 5 semanas el EGF es sintetizado por el citotrofoblasto y estimula la proliferación del trofoblasto. En la placenta de 6 a 12 semanas, la síntesis de EGF se traslada al sincitiotrofoblasto; entonces, estimula y mantiene la función del trofoblasto diferenciado.

CUADRO 23–4 Correlación clínica: destino de la placenta madura en el parto

La **placenta** madura mide unos 15 cm a 20 cm de diámetro y 2 cm a 3 cm de espesor, cubre del 25 % al 30 % de la superficie uterina y pesa entre 500 g y 600 g al final del embarazo. Se calcula que la extensión de la superficie de las vellosidades de la placenta humana es de alrededor de 10 m^2. Las microvellosidades en el sincitiotrofoblasto incrementan la superficie eficaz para el intercambio metabólico a más de 90 m^2. Después del parto, el útero continúa contrayéndose, reduce la superficie luminal e induce el desprendimiento de la placenta de la pared uterina. Toda la porción fetal de la placenta, las membranas fetales y las proyecciones interpuestas de tejido decidual se liberan. Durante un parto sin complicaciones, la placenta se desprende de la pared uterina y se expulsa alrededor de 30 m después del nacimiento.

Una de las complicaciones más graves del parto se debe la **placentación anómala** (fijación anómala de la placenta a la pared uterina). Si el tejido decidual se destruye durante la implantación, la placenta invade la profundidad de la pared uterina. Esto puede causar cualquiera de los tres trastornos clínicos, conocidos como placenta accreta, placenta increta y placenta percreta. La clasificación depende de la gravedad y de la profundidad de la fijación placentaria. La **placenta accreta**, que totaliza alrededor del 75 % de los casos, ocurre cuando la placenta se adhiere a mucha profundidad en la pared uterina pero no penetra en el miometrio. La **placenta increta** (alrededor del 15 % de los casos) se produce cuando las vellosidades placentarias penetran profundamente en la capa muscular del miometrio. En el 10 % restante de los casos, la **placenta percreta** penetra a través de toda la pared uterina y se fija a otro órgano como la vejiga, el recto, los intestinos o los vasos sanguíneos de gran calibre. Es la complicación más grave de la placentación y puede causar la rotura del útero y otras complicaciones relacionadas con su fijación. Una placenta anómala o los fragmentos placentarios retenidos pueden causar hemorragias posparto masivas y deben extraerse en forma manual. La placenta increta y la placenta percreta con frecuencia se tratan mediante la realización de una histerectomía.

Después de la expulsión fisiológica de la placenta, las glándulas endometriales y la estroma de la decidua basal se regeneran. La regeneración del endometrio se completa alrededor del final de la tercera semana posparto, excepto en el sito placentario, donde la regeneración suele extenderse durante otras tres semanas. Durante la primera semana después del parto, se desprenden restos de la decidua que constituyen las emisiones uterinas pardas rojizas conocidas como **loquios (lochia rubra)**.

- **Relaxina**, que es sintetizada por las células deciduales y participa en el “ablandamiento” del cuello uterino y de los ligamentos pélvicos en preparación para el parto.
- **Leptina**, que es sintetizada por el sincitiotrofoblasto, en particular durante el último mes de gestación. Al parecer, la leptina regula el almacenamiento materno de las sustancias nutritivas según las necesidades fetales de alimento. También participa en el transporte de las sustancias nutritivas a través de la barrera placentaria de la madre al feto.
- **Otros factores de crecimiento**, que estimulan la proliferación citotrofoblástica (p. ej., factor de crecimiento fibroblástico, factor estimulante de colonias [CSF-1], factor de crecimiento derivado de plaquetas e interleucinas [IL-1 and IL-3]) o inhiben el crecimiento y la proliferación del trofoblasto (p. ej., factor de necrosis tumoral).



VAGINA

La vagina es un tubo fibromuscular que comunica los órganos genitales internos con el medio externo.

La **vagina** es una vaina fibromuscular que se extiende desde el cuello del útero hasta el vestíbulo vaginal, el cual corresponde a la región situada entre los labios menores. En una mujer virgen, el orificio de entrada a la vagina puede estar ocluido por el **himen**, que es un repliegue de la membrana mucosa que se proyecta dentro de la luz vaginal. El himen o sus restos derivan de la membrana endodérmica que separaba la vagina en desarrollo de la cavidad del seno urogenital definitivo del embrión. La **pared vaginal** (fig. 23-29) está compuesta por los siguiente estratos:

- Una **capa mucosa** interna que posee pliegues o rugosidades transversales abundantes (v. fig. 23-1) y está revestida por epitelio estratificado plano (fig. 23-30). Las papilas de tejido conjuntivo de la lámina propia subyacente empujan el revestimiento epitelial. En los seres humanos y en otros primates, las células epiteliales pueden contener gránulos de queratohialina, pero en situaciones normales no ocurre queratinización. Por lo tanto, en todo el espesor del epitelio es posible ver núcleos dentro de las células.
- Una **capa muscular** intermedia, que está organizada en dos estratos de músculo liso entremezclados (uno circular interno y otro longitudinal externo), que a veces no son fáciles de discernir. El estrato externo se continúa con la capa correspondiente en el útero y es mucho más grueso que el estrato interno. A la altura del introito vagina, hay fibras musculares estriadas que pertenecen al músculo bulboesponjoso (lámina 101, pág. 958).
- Una **capa adventicia** externa, que está organizada en un estrato interno de tejido conjuntivo denso contiguo a la capa muscular y un estrato externo de tejido conjuntivo laxo que se confunce con la adventicia de las estructuras vecinas. El estrato interno contiene muchas fibras elásticas que contribuyen a la elasticidad y a la resistencia de la pared vaginal. El estrato externo contiene una gran cantidad de vasos sanguíneos y linfáticos, así como nervios.

La vagina posee un epitelio plano estratificado sin estrato córneo y carece de glándulas.

La luz de la vagina está revestida por un **epitelio plano estratificado sin estrato córneo**. Su superficie está lubricada sobre todo por el moco producido por las glándulas cervicales. Las glándulas vestibulares mayores y menores, ubicadas en la pared del vestíbulo vaginal, producen más moco para lubricar este órgano. En la pared de la vagina misma no hay glándulas. El epitelio de la vagina sufre **cambios cíclicos** durante el ciclo menstrual. Bajo la influencia de los estró-

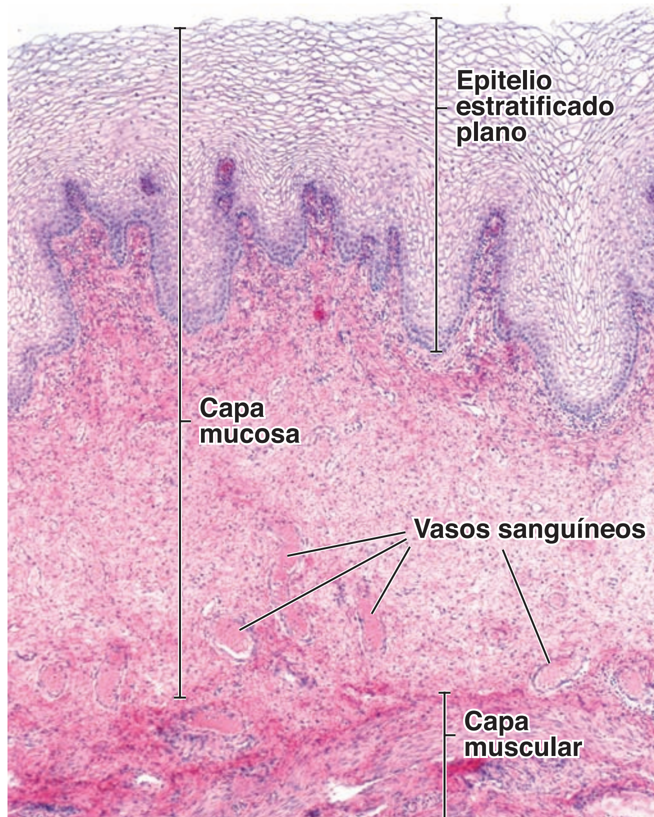


FIGURA 23-29 ▲ Fotomicrografía de una vagina humana. Esta imagen de un corte teñido con H&E de la pared vaginal muestra con poco aumento dos de las tres capas de la vagina: la capa mucosa y la capa muscular (la capa más externa de todas, la adventicia, no está incluida). La capa mucosa consiste en un epitelio estratificado plano y el tejido conjuntivo subyacente. El límite de tejido conjuntivo epitelial es típicamente muy irregular, con papilas prominentes que empujan la superficie profunda del epitelio. La capa muscular se observa sólo en parte y consiste en haces de células musculares lisas dispuestas en forma irregular. Además, la región profunda del tejido conjuntivo contiene de vasos sanguíneos abundantes que irrigan las diversas capas de la pared vaginal. 40 ×.

genos, durante la fase folicular, las células epiteliales sintetizan y acumulan glucógeno a medida que migran hacia la superficie. Las células se descaman en forma continua, pero cerca de la fase menstrual o durante la misma, la capa superficial del epitelio vaginal puede desprenderse entera.

La **lámina propia** exhibe dos regiones bien diferenciadas. La región externa justo debajo del epitelio está compuesta por un tejido conjuntivo laxo muy celular. La región más profunda, contigua a la capa muscular, es más densa y podría considerarse una submucosa. Esta región contiene muchas venas de paredes delgadas que simulan tejido eréctil durante la excitación sexual. Justo debajo del epitelio hay una gran cantidad de fibras elásticas, algunas de las cuales se extienden dentro de la capa muscular. La lámina propia contiene muchos linfocitos y leucocitos (en particular, neutrófilos) que migran hacia el interior del epitelio. También puede haber nódulos linfáticos solitarios, La cantidad de linfocitos y leucocitos en la mucosa y en la luz vaginal aumenta de manera notable cuando ocurre el flujo menstrual. La vaina posee pocas terminaciones nerviosas de la sensibilidad general. Es probable que las terminaciones nerviosas sensitivas, que son más abundantes en la tercera parte inferior de la vagina, estén asociadas principalmente con las sensaciones de dolor y de distensión.



GENITALES EXTERNOS

Los **genitales externos femeninos** consisten en las partes siguientes, que en conjunto se conocen como **vulva** y poseen un revestimiento de epitelio estratificado plano:

- **Monte del pubis**, que es una prominencia redondeada sobre la sínfisis del pubis, formada por tejido adiposo subcutáneo.
- **Labios mayores**, que son dos pliegues cutáneos longitudinales grandes, homólogos de la piel del escroto, que se extienden desde el monte del pubis y forman los límites laterales de la hendidura urogenital. Contienen una capa delgada de músculo liso que se parece al dartos escrotal y una gran cantidad de tejido adiposo subcutáneo. La superficie externa, así como la del monte del pubis, está cubierta de vello pubiano. La superficie interna es lisa y carece de vello. En ambas superficies hay glándulas sebáceas y sudoríparas (fig. 23-31).
- **Labios menores**, que son pliegues cutáneos pares, sin vello, que limitan el vestíbulo vaginal y son homólogos de la piel del pene. En las células profundas del epitelio hay una gran cantidad del pigmento melanina. El centro de tejido conjuntivo dentro de cada pliegue carece de tejido adiposo pero contiene muchos vasos sanguíneos y fibras elásticas delgadas. En la estroma hay glándulas sebáceas grandes.



FIGURA 23-30 ▲ Microfotografía de la mucosa vaginal. En esta fotomicrografía, que corresponde a un aumento mayor de la de la figura 23-29, se ve el epitelio estratificado plano y las células maduras con un núcleo pequeño picnótico. Nótese que hay una sola capa de células basales y dos o tres capas de células en proceso de diferenciación (con citoplasma eosinófilo). Las proyecciones papilares del tejido conjuntivo empujan el epitelio y le imparten al límite conjuntivoepitelial un aspecto irregular. Los extremos de estas papilas con frecuencia aparecen en los cortes como estructuras aisladas que están rodeadas por epitelio (*flechas*). 180 X.

- **Clítoris**, que es una estructura eréctil homóloga del pene. Su cuerpo está compuesto por dos pequeñas formaciones eréctiles, los **cuerpos cavernosos**; el glande del clítoris es un diminuto tubérculo redondeado de tejido eréctil. La piel que cubre el glande es muy delgada, forma el prepucio del clítoris y contiene terminaciones nerviosas sensitivas abundantes.
- **Vestíbulo**. El vestíbulo está revestido por epitelio estratificado plano. Sobre todo en las cercanías del clítoris y alrededor del orificio externo de la uretra hay una gran cantidad de glándulas mucosas pequeñas, las **glándulas vestibulares menores** (también llamadas **glándulas de Skene**). Las **glándulas vestibulares mayores** (también llamadas **glándulas de Bartholin**) son pares, más grandes y homólogas de las glándulas bulbouretrales masculinas. Estas glándulas tubuloalveolares tienen alrededor de 1 cm de diámetro y están ubicadas en la pared lateral del vestíbulo por detrás del bulbo vestibular. Las glándulas vestibulares mayores secretan moco lubricante. Los conductos de estas glándulas desembocan en el vestíbulo cerca del orificio vaginal. Si el conducto de la glándula de Bartholin se obstruye, suele dilatarse y llenarse con el producto de secreción glandular. Este conducto dilatado, que se conoce como **quiste de Bartholin**, puede infectarse en unos pocos días y causar dolor intenso, enrojecimiento y tumefacción del labio mayor afectado. El material purulento en el absceso de Bartholin por lo general requiere una incisión quirúrgica y el drenaje o la extirpación completa.

En los genitales externos hay una gran cantidad de terminaciones nerviosas sensitivas:

- Los **corpúsculos de Meissner** son abundantes, en particular en la piel del monte del pubis y de los labios mayores.
- Los **corpúsculos de Pacini** están distribuidos en las capas más profundas del tejido conjuntivo y se encuentran en los labios mayores y en asociación con el tejido eréctil. Los impulsos sensitivos provenientes de estas terminaciones nerviosas desempeñan un papel importante en la respuesta fisiológica durante la excitación sexual.
- Las **terminaciones nerviosas libres** son muy abundantes y están distribuidas en forma equitativa por toda la piel de los genitales externos.

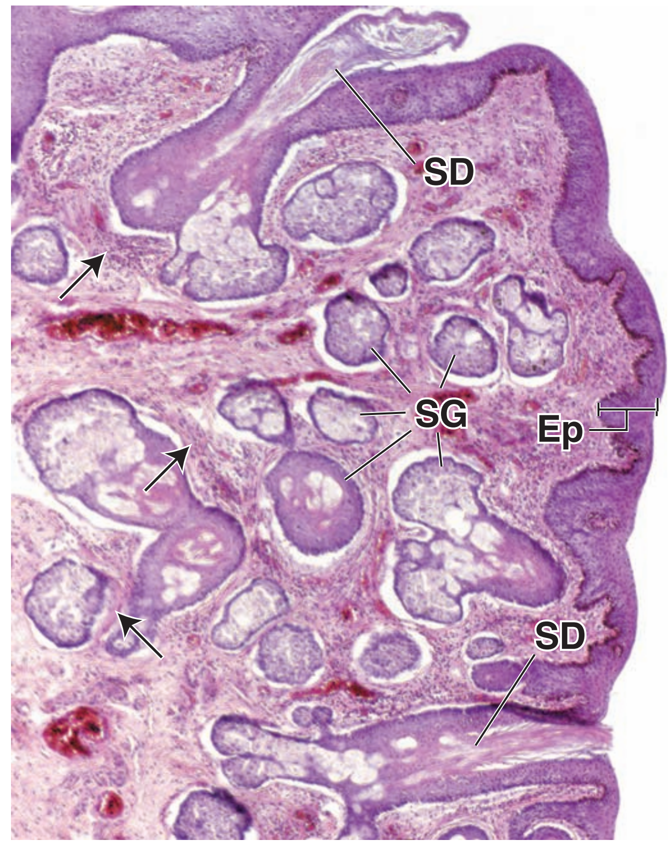
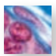


FIGURA 23-31 ▲ Fotomicrografía de la superficie interna de un labio mayor. En esta muestra teñida con H&E de la superficie interna de un labio mayor vista con poco aumento, aparece el epitelio sin estrato córneo (*Ep*) y una gran cantidad de glándulas sebáceas (*SG*). También pueden verse dos conductos sebáceos (*SD*). Nótese la continuidad del epitelio de los conductos con el epitelio de la piel y el epitelio de la glándula sebácea. Con este aumento, apenas se disciernen varios haces de músculo liso (*flechas*).



GLÁNDULAS MAMARIAS

Las **glándulas mamarias** o mamas, son una característica distintiva de los mamíferos. Son órganos estructuralmente dinámicos, que varían según la edad, el ciclo menstrual y el estado reproductivo de la mujer. Durante la vida intrauterina, hay crecimiento y desarrollo de tejido mamario en ambos sexos. Entre la región axilar y la región inguinal aparecen múltiples glándulas a lo largo de engrosamientos epidérmicos bilaterales denominados **crestas mamarias (líneas lácteas)**. En los seres humanos lo normal es que un solo grupo de células prolifere para formar una mama a cada lado de la línea media. En el 1 % de la población femenina puede aparecer como trastorno hereditario una mama adicional (**polimastia**) o un pezón supernumerario (**politelia**). Estas alteraciones, que son bastante infrecuentes, también pueden ocurrir en el varón.

En las mujeres, las glándulas mamarias se desarrollan por la acción de las hormonas sexuales.

Hasta la pubertad, las glándulas mamarias tanto femeninas como masculinas se desarrollan de un modo similar. Al comenzar la pubertad en los varones, la testosterona actúa sobre las células mesenquimáticas para inhibir el crecimiento adicional de las glándulas mamarias. En la misma época en la mujeres, las mamas siguen desarrollándose por la acción hormonal de los estrógenos y la progesterona. Los estrógenos estimulan el desarrollo adicional de las células mesenquimatosas. La glándula mamaria aumenta de tamaño, sobre todo por la proliferación del tejido adiposo interlobulillar. Los conductos se extienden y se ramifican hacia la estroma de tejido conjuntivo en expansión. La proliferación de las células epiteliales es controlada por las interacciones entre el epitelio y el tejido conjuntivo laxo de la estroma especializada intralobulillar, que es sensible a las hormonas. En la adultez, ya se ha establecido la arquitectura canalicular completa de la glándula. Las glándulas mamarias permanecen en **estado inactivo** hasta el embarazo, durante el cual adquieren su maduración morfológica y funcional completa. Esto ocurre en respuesta a los estrógenos y la progesterona secretados inicialmente por el cuerpo lúteo y más tarde por la placenta, a la prolactina de la hipófisis y a los gonadocorticoides sintetizados por la corteza

CUADRO 23–5 Correlación clínica: citología exfoliativa (Pap)

El **extendido celular teñido con la técnica de Papanicolaou (Pap)** es una herramienta de diagnóstico valiosa para estudiar la mucosa vaginal y cervical (fig. C23-5.1). Las células epiteliales superficiales se raspan de la mucosa, se extienden sobre un portaobjetos de vidrio, se fijan y después se colorean con la tinción de Papanicolau (una combinación de hematoxilina, naranja G y eosina azur). El examen de extendido Pap provee información diagnóstica valiosa acerca del epitelio en lo que se refiere a alteraciones patológicas, respuesta a cambios hormonales durante el ciclo menstrual y medio ambiente microbiano de la vagina.

La síntesis y la liberación de glucógeno por las células epiteliales del útero y de la vagina están directamente relacionadas con los cambios en el pH del líquido vaginal. El pH de este líquido que normalmente es bajo, alrededor de pH4, se torna más ácido cerca de la mitad del ciclo, a medida que la lactobacillus acidophilus, una bacteria vaginal productora de ácido láctico, metaboliza el glucógeno secretado. Un medio alcalino puede favorecer la proliferación de agentes infecciosos como los *estafilococcos*, *corynebacterium vaginale*, *trichomonas vaginalis* y candida albicans, lo cual causa un aumento anómalo de transexudado vaginale y la inflamación de la mucosa vaginal y de la piel de la vulva que se conoce como **vulvovaginitis**. Estas patologías se diagnostican fácilmente con el extendido Pap. Para restablecer el pH bajo normal de la vagina y, por lo tanto, impedir la proliferación de estos microorganismos infecciosos, se utilizan agentes antimicrobianos específicos (antibióticos, sulfonamidas) en conjunto con un tratamiento inespecífico (gel de hexetidina acidificado al 0,1 %).

Además, el extendido Pap cervicovaginal se utiliza ampliamente para el diagnóstico temprano del cáncer de cuello uterino y del carcinoma endometrial. Dado que las lesiones cervicales pueden existir en una etapa no invasora durante un período de hasta 20 años, las células anómalas desprendidas del epitelio se detectan con facilidad en los Pap. El examen microscópico de estas células permite la diferenciación entre células normales y anómalas, determina su sitio de origen y permite clasificar los cambios celulares relacionados con la diseminación de la enfermedad. El Pap es un método de detección extremadamente efectivo y económico para la prevención del cáncer cervical. La mayoría de las anomalías celulares detectadas con el extendido Pap corresponden a etapas precancerosas, lo que permite al médico implementar el tratamiento adecuado.

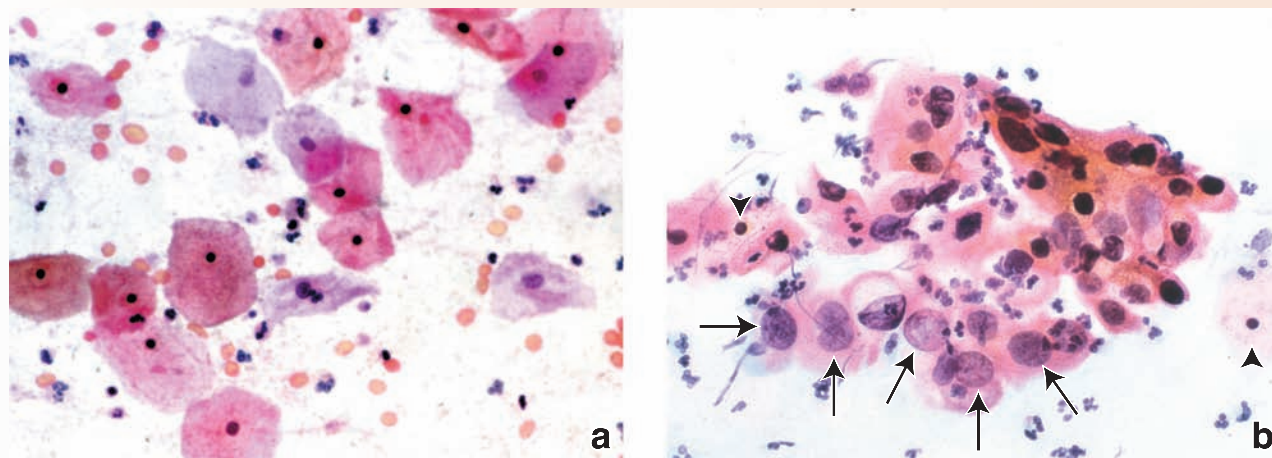


FIGURA C23-5.1 ▲ Microfotografías de extendidos cervicales. a. Extendido cervical negativo. Las células planas (pavimentosas) superficiales tienen un núcleo pequeño picnótico y abundante citoplasma. Otras células en la fotomicrografía incluyen eritrocitos y neutrófilos. 600 ×. **b.** Extendido anómalo. Muchas de las células en esta muestra contienen núcleos grandes sin evidencia de picnosis (*flechas*). El citoplasma es relativamente escaso. Otras células exhiben un aspecto más normal con núcleos picnóticos y más citoplasma circundante (*punta de flechas*). También se observan neutrófilos. 600 ×.

suprarrenal. Al final del embarazo, en las células epiteliales se encuentran vesículas de secreción, pero la producción de leche es inhibida por las concentraciones elevadas de progesterona. El inicio real de la **secreción láctea** se produce inmediatamente después del nacimiento y es inducido por la **prolactina** (PRL) secretada por la adenohipófisis. La eyección de leche de la mama es estimulada por la **oxitocina** liberada desde la neurohipófisis. Con el cambio en el entorno hormonal que ocurre en la menopausia, el componente glandular de la mama involuciona y es reemplazado por tejido conjuntivo y adiposo. En los hombres, cierto desarrollo adicional de las glándulas mamarias normalmente ocurre después de la pubertad, pero las glándulas permanecen rudimentarias.

La exposición hormonal constante y la predisposición genética son los principales factores de riesgo para el desarrollo del **cáncer de mama**. En Estados Unidos es la neoplasia maligna más común en las mujeres. Se calcula que cada año en alrededor de 200 000 mujeres (y también en 1 700 hombres) se realiza el diagnóstico de cáncer de mama. La mayoría de los cánceres mamarios están vinculados con la exposición hormonal (la cual aumenta con la edad, la menarca temprana, la menopausia tardía y el primer embarazo de término a una edad más avanzada). Alrededor del 5 % de todos los cánceres de mama se atribuyen a la mutación de los **genes de cáncer mamario** autosómicos dominantes **(BRCA1 y BRCA2)**.

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas apocrinas tubuloalveolares modificadas.

Las **glándulas mamarias** tubuloalveolares, que derivan de las glándulas sudoríparas modificadas de origen epidérmico, se

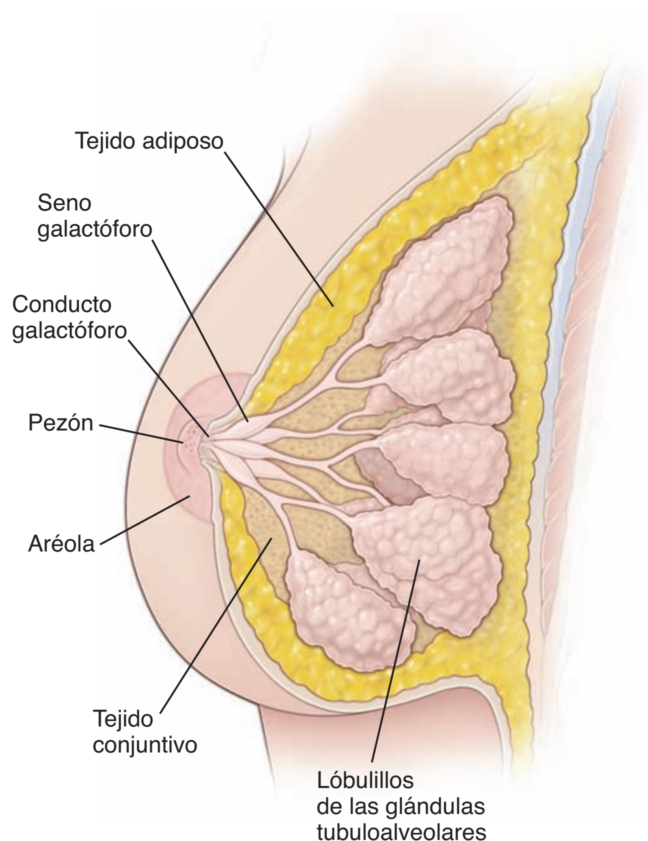


FIGURA 23-32 ▲ Dibujo esquemático de la mama humana durante la lactación. La mama está compuesta en gran parte por unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU) que contienen glándulas tubuloalveolares ramificadas. Las TDLU se encuentran dentro de una extensa estroma de tejido conjuntivo y cantidades variables de tejido adiposo.

encuentran en el tejido subcutáneo. La mama adulta inactiva está compuesta por 15 a 20 lóbulos irregulares que se hallan separados por bandas de tejido conjuntivo fibroso, adoptan una disposición radial desde las **papilas mamarias** o **pezón** y además se subdividen en numerosos lobulillos conocidos como **unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU)** (fig. 23-32). Algunas de las bandas fibrosas, denominadas **ligamentos suspensorios** o **ligamentos de Cooper**, se unen a la dermis. En el tejido conjuntivo denso de los espacios interlobulillares se encuentra tejido adiposo abundante.

Cada glándula termina en un **conducto galactóforo** que desemboca en el pezón a través de un orificio estrecho. Debajo de la **aréola**, la región pigmentada que rodea el **pezón**, cada conducto presenta una porción dilatada que recibe el nombre de **seno galactóforo**. Cerca de sus orificios, los conductos galactóforos están revestidos por epitelio estratificado plan cornificado. El revestimiento epitelial del conducto muestra una transición gradual de estratificado plano a dos capas de células cubicas a la altura de los senos galactóforos y finalmente a una sola capa de células cilíndricas o cúbicas en todo el resto del sistema de conductos.

La epidermis del pezón y de la aréola del adulto está muy pigmentada y un tanto arrugada y su superficie profunda es empujada por papilas dérmicas largas (fig. 23-33). El epitelio es estratificado plano cornificado. La pigmentación del pezón aumenta en la pubertad y éste se torna más prominente. Durante el embarazo, la areola se agranda y el grado de pigmentación aumenta aún más. En la profundidad de la aréola y del pezón hay haces de fibras musculares lisas que se disponen de forma radial y circunferencial en el tejido conjuntivo denso y en sentido longitudinal a lo largo de los conductos galactóforos. Estas fibras musculares permiten que el pezón se torne erecto en respuesta a estímulos diversos.

La **aréola** contiene glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas y glándulas mamarias modificadas (**glándulas de Montgomery**). Estas glándulas poseen una estructura intermedia entre las glándulas sudoríparas y las verdaderas glándulas mamarias, y producen pequeñas elevaciones en la superficie de la aréola. Se cree que las glándulas de Montgomery producen una secreción lubricante y protectora que modifica el pH de la piel e inhibe la proliferación microbiana. En el pezón hay muchas terminaciones nerviosas sensitivas; en la aréola, la cantidad es menor.

La unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU) de la glándula mamaria corresponde a una aglomeración de alvéolos secretores pequeños (en la mama en lactación) o de conductillos terminales (en la mama inactiva) rodeados por estroma intralobulillar.

Las ramificaciones sucesivas de los conductos galactóforos conducen a la **unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU)**. Cada TDLU corresponde a una aglomeración similar en racimo de alvéolos pequeños que forma un lobulillo (fig. 23-34) y consiste en las siguientes estructuras:

- **Conductillos terminales**, que se encuentran en la glándula inactiva. Durante el embarazo y después del parto, el epitelio de los conductillos terminales, que está compuesto por células secretoras, se diferencia en alvéolos secretores totalmente funcionales que producen leche.
- **Conducto colector intralobulillar**, que transporta las secreciones alveolares al conducto galactóforo.
- **Estroma intralobulillar**, que consiste en tejido conjuntivo laxo especializado, sensible a hormonas, que rodea los conductillos terminales y los alvéolos. El tejido conjuntivo intralobulillar contiene muy pocos adipocitos.

Las células epiteliales y mioepiteliales de las glándulas mamarias son las células más importantes que se asocian con los conductos y los lobulillos mamarios. Las **células epiteliales glandulares** revisten el sistema de conductos, mientras que las **células mioepiteliales** están situadas en la profundidad del epitelio entre las células epiteliales y la lámina basal. Estas células, dispuestas en una red de aspecto similar a una cesta, están presentes en las porciones secretoras de la glándula. En los cortes de rutina teñidos con hematoxilina y eosina (H&E), las células mioepiteliales son más obvias en los conductos de mayor calibre. Sin embargo, en los preparados sometidos a técnicas inmunocitoquímicas, sus estructuras discontinuas en forma de cesta se visualizan mejor dentro de los alvéolos (fig. 23-35). La contracción de las células mioepiteliales contribuyen a la **eyección de la leche** durante la lactación. Estudios de inmunofluorescencia recientes han demostrado que las células progenitoras mamarias que se encuentran en el epitelio canalicular dan origen tanto a las células glandulares de los alvéolos como a las células mioepiteliales.

La morfología de la porción secretora de la glándula mamaria varía con el ciclo menstrual.

En la **glándula inactiva**, el componente glandular es escaso y consiste sobre todo en elementos del conducto (fig. 23-36 y

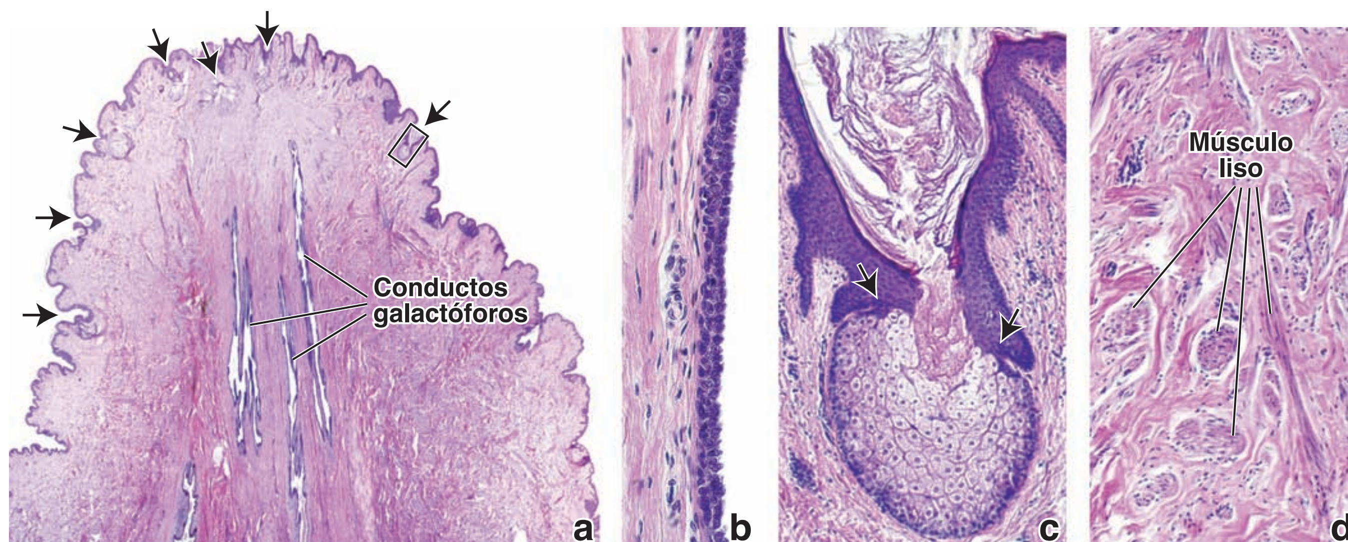


FIGURA 23-33 ▲ Microfotografías de un corte a través del pezón femenino. a. Esta fotomicrografía con poco aumento de un corte sagital teñido con H&E a través del pezón, muestra el contorno irregular de la superficie, un epitelio estratificado plano delgado y las glándulas sebáceas asociadas (*flechas*). El centro del pezón está compuesto por tejido conjuntivo denso, haces de músculo liso y los conductos galactóforos que desembocan en la superficie del pezón. 6 ×. **b.** La pared de uno de los conductos galactóforos se muestra aquí con más aumento. Su epitelio es estratificado cúbico y consiste en capas bicelulares. A medida que se acerca al extremo del pezón, cambia a epitelio estratificado plano y se torna continuo con la epidermis. 175 ×. **c.** Un mayor aumento de la glándula sebácea del *rectángulo* en **a**. Nótese cómo el epitelio glandular se continúa con la epidermis (*flechas*) y el sebo es secretado en la superficie epidérmica. 90 ×. **d.** Un mayor aumento que muestra siluetas longitudinales y transversales de haces de músculo liso. 350 ×.

lámina 102, pág. 960). Durante el ciclo menstrual, la mama inactiva sufre modificaciones cíclicas leves. Al comienzo de la fase folicular, la estroma intralobulillar es menos densa y los conductillos terminales aparecen como cordones formados por células epiteliales con forma cúbica sin luz o con muy poca. Durante la fase lútea, la altura de las células epiteliales aumenta y en los conductos aparece una luz cada vez mayor conforme se acumulan pequeñas cantidades de secreciones. Además, en el tejido conjuntivo se acumula líquido. A esto le sigue la involución y la apoptosis súbitas durante los últimos días del ciclo menstrual antes del inicio de la menstruación.

Las glándulas mamarias sufren una proliferación y un desarrollo notorios durante el embarazo.

Las **glándulas mamarias** sufren varios cambios en preparación para la lactación. Estas modificaciones pueden estudiarse según el trimestre del embarazo.

- El **primer trimestre** se caracteriza por el alargamiento y la ramificación de los conductillos terminales. Las células epiteliales de revestimiento y las células mioepiteliales proliferan y se diferencian de las células progenitoras mamarias que están en el epitelio de los conductillos terminales. Las células mioepiteliales proliferan entre la superficie basal de las células epiteliales y la lámina basal, tanto en la porción alveolar como en la porción canalicular de la glándula.
- El **segundo trimestre** se caracteriza por la diferenciación de los alvéolos a partir de los extremos de crecimiento de los conductillos terminales. La proliferación del tejido glandular no es uniforme y hay variaciones en el grado de desarrollo aún dentro de un mismo lobulillo. Las células varían su forma desde aplanadas hasta cilíndricas bajas. A medida que la mama se desarrolla, los plasmocitos, los linfocitos y los eosinófilos infiltran la estroma de tejido conjuntivo intralobulillar (lámina103, pág. 962). En esta etapa, la cantidad de tejido glandular y el volumen de la mama aumentan sobre todo debido a la proliferación de los alvéolos (fig. 23-37).
- En el **tercer trimestre** comienza la maduración de los alvéolos. Las células epiteliales glandulares se tornan cúbicas y los núcleos se ubican en la superficie celular basal. Estas células desarrollan un RER extenso y en su citoplasma aparecen vesículas de secreción e inclusiones lipídicas. La proliferación real de las células de la estroma interlobulillar declina y el aumento de tamaño ulterior de la mama se produce por hipertrofia de las células secretoras y la acumulación de producto de secreción en los alvéolos.

Los cambios en el tejido glandular durante el embarazo se acompañan de una reducción en la cantidad de los tejidos conjuntivo y adiposo.

En la producción de leche intervienen procesos de secreción merocrina y apocrina.

Las células secretoras contienen un retículo endoplásmico rugoso abundante, una cantidad moderada de mitocondrias grandes, un aparato de Golgi supranuclear y varios lisosomas densos (fig. 23-38). Según el estado secretor, en el citoplasma apical puede haber inclusiones lipídicas grandes y vesículas de secreción. Las células secretoras sintetizan dos productos distintos que se liberan por mecanismos diferentes.

- **Secreción merocrina**. El componente proteico de la leche se sintetiza en el RER, se envasa para su transporte en vesículas de secreción limitadas por membrana en el aparato de Golgi y se libera de la célula por fusión de la membrana limitante de las vesículas con la membrana plasmática.
- **Secreción apocrina**. El componente graso o lipídico de la leche se origina como inclusiones lipídicas libres en el citoplasma. Los lípidos confluyen para formar gotas grandes que se mueven hacia la región apical de la célula y se proyectan hacia la luz del ácino. Al liberarse, estas inclusiones son cubiertas por una envoltura de membrana plasmática.

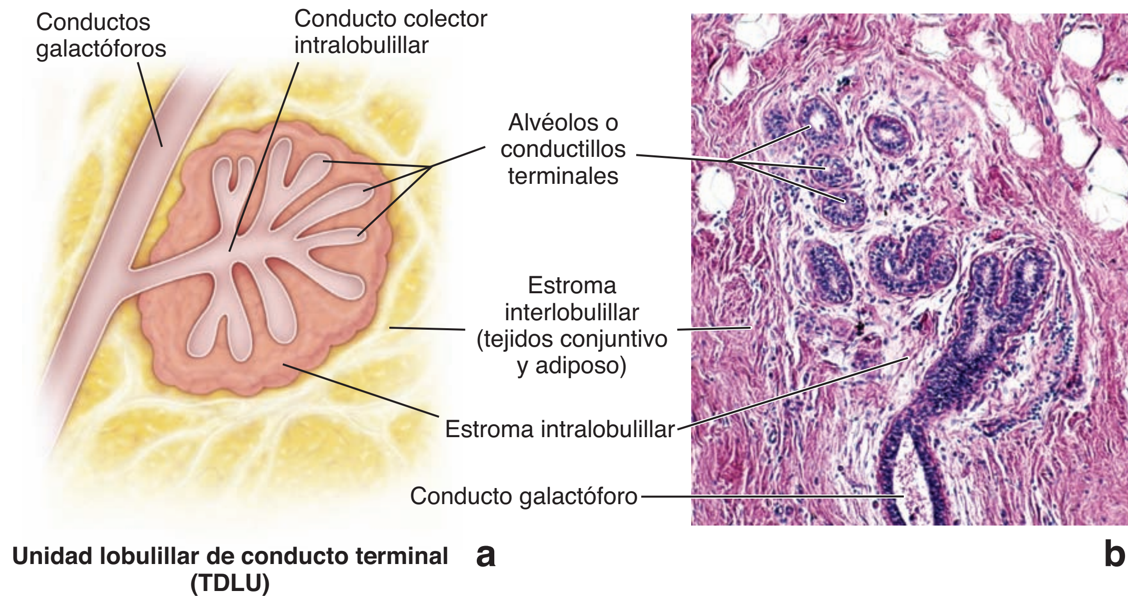


FIGURA 23-34 ▲ **Unidad lobulillar de conducto terminal. a.** Este diagrama esquemático muestra componentes de la unidad lobulillar de conducto terminal (TDLU). Los conductillos terminales y los conductos colectores intralobulillares están rodeados por un tejido conjuntivo laxo sensible a hormonas, denominado *estroma intralobulillar*. Las TDLU están separadas unas de otras por la estroma interlobulillar que contiene una cantidad variable de tejido conjuntivo denso irregular y tejido adiposo. En las glándulas mamarias activas, los conductillos terminales se diferencian en alvéolos productores de leche. **b.** Esta fotomicrografía muestra la TDLU de una glándula mamaria inactiva. La región no teñida en la *parte superior* de la imagen corresponde a adipocitos. 120 ×.

Una capa delgada de citoplasma queda atrapada entre la membrana plasmática y la inclusión lipídica y se libera junto con el lípido, pero la *cantidad de citoplasma perdido en este proceso es mínima.*

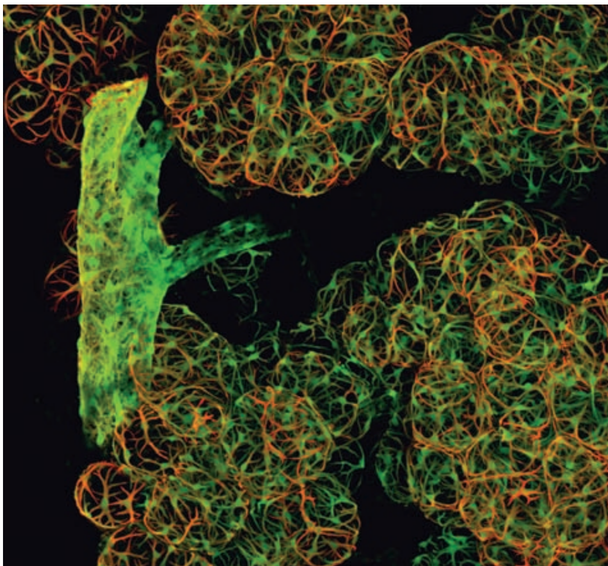
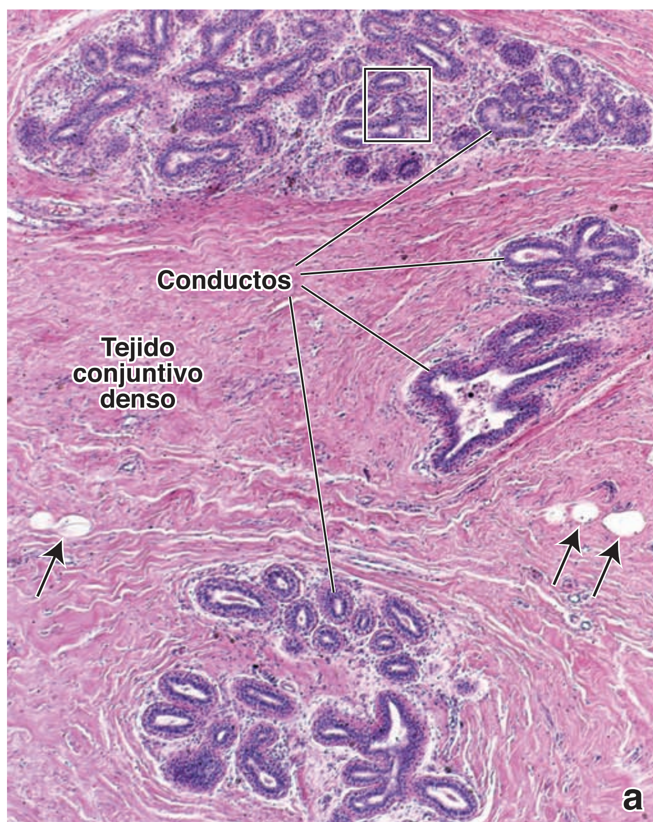


FIGURA 23-35 ▲ **Células mioepiteliales en la glándula mamaria.** Esta imagen de inmunofluorescencia se obtuvo de la glándula mamaria de un ratón lactante dos días después del parto. El ratón portaba un transgen compuesto por el promotor del gen de actina α de músculo liso conjugado para potenciar la reacción de la proteína fluorescente verde (GFP). La organización tridimensional de las células mioepiteliales se ve de *color verde* debido a la expresión del transgen promotor en las células mioepiteliales. El tejido también se tiñó de *rojo* con el anticuerpo contra la actina α de músculo liso conjugado directamente con el colorante fluorescente CY3. La tinción de *color naranja* es el resultado de la superposición de la tinción *verde* y *roja*. Las células en la superficie de la unidad lobulillar de conducto terminal aparecen teñidas de *naranja*, mientras que las más profundas en el tejido se tiñen sólo de *verde* debido a que el anticuerpo no penetró profundamente en el tejido. Nótese un conducto intralobulillar pequeño que desemboca en un conducto galactóforo más grande. 600 × (gentileza del Dr.James J.Tomasek, University of Oklahoma Health Science Center).

La secreción liberada en los primeros días después del parto se conoce como **calostro**. Esta preleche es una secreción amarillenta alcalina que tiene más proteínas, vitamina A, sodio y cloruro y menos lípidos, hidratos de carbono y potasio que la leche definitiva. Contiene una cantidad considerable de anticuerpos (sobre todo **IgA secretora**) que proveen cierto grado de inmunidad pasiva al neonato. Se cree que los anticuerpos en el calostro son producidos por los linfocitos y los plasmocitos que infiltran el tejido conjuntivo laxo de la mama durante su proliferación y desarrollo y se secretan a través de las células glandulares como ocurre en las glándulas salivales y en el intestino. A medida que la cantidad de estas células migrantes se reduce después del parto, la producción de calostro cesa y se produce la leche con abundancia de lípidos.

Regulación hormonal de la glándula mamaria

El crecimiento y desarrollo iniciales de la glándula mamaria en la pubertad ocurren por la acción de los estrógenos y la progesterona producidos por el ovario en proceso de maduración. Por la influencia hormonal, las TDLU se desarrollan y se diferencian en unidades funcionales dinámicas. Después de este desarrollo inicial, en cada ciclo ovárico ocurren cambios leves en la morfología del tejido glandular. Durante la fase folicular del ciclo menstrual, los **estrógenos** circulantes estimulan la **proliferación de los componentes de los conductos galactóforos**. Después de la ovulación, en la fase lútea, la **progesterona** estimula el **crecimiento de los alvéolos**; la estroma intralobulillar se torna edematosa. Desde el punto de vista clínico, durante la fase lútea, las mujeres notan dolor en la palpación y un aumento progresivo del volumen del tejido mamario. Durante el embarazo, el cuerpo lúteo y la placenta producen estrógenos y progesterona en forma continua, lo que causa un aumento masivo de las TDLU. En la actualidad se cree que el desarrollo mamario también depende de la presencia de prolactina, que es produ-



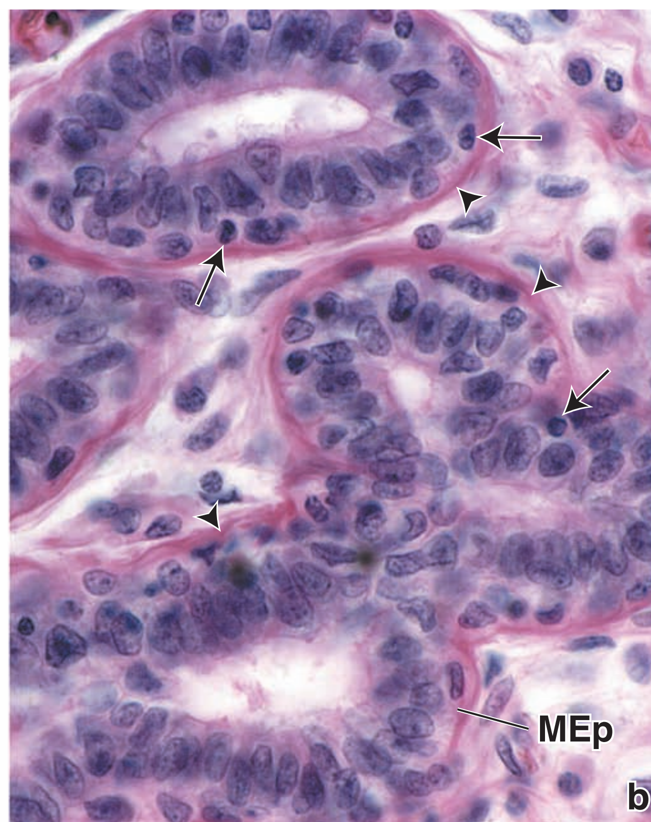
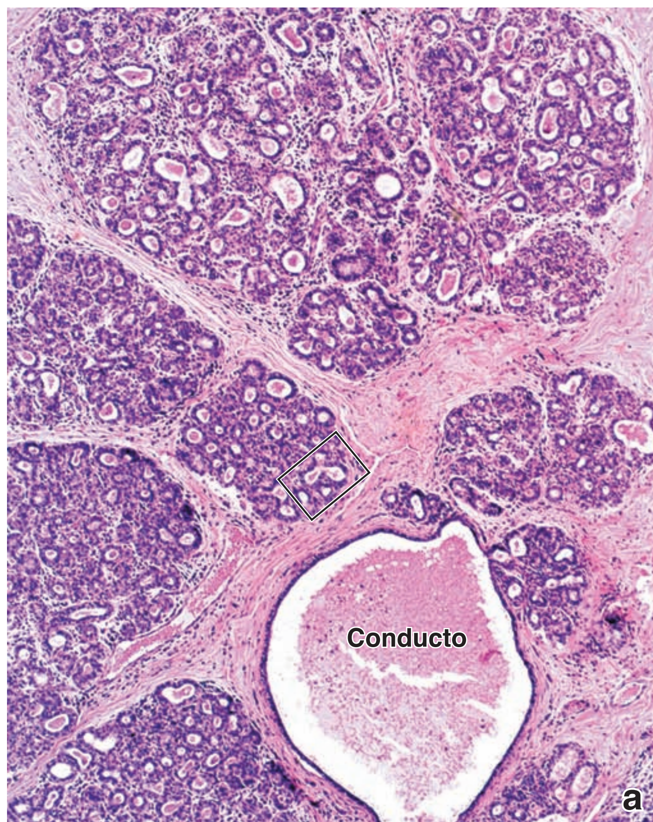


FIGURA 23-36 ▲ Fotomicrografía de una glándula mamaria inactiva. a. En esta imagen de una muestra teñida con H&E se ven con poco aumento varios lobulillos en el tejido conjuntivo denso de la mama. El componente epitelial consiste en un sistema de conductos ramificados que forman el lobulillo. Las regiones claras (*flechas*) son adipocitos. 60 ×. **b.** Más aumento de la región contenida en el *rectángulo de* **a**. Las células epiteliales de los conductos son cilíndricas y entre ellas hay linfocitos (*flechas*) que han ingresado al epitelio. El material circundante teñido (*puntas de flecha*) corresponde a células mioepiteliales (*MEp*) y a haces de colágeno en el tejido conjuntivo contiguo. 700 ×.



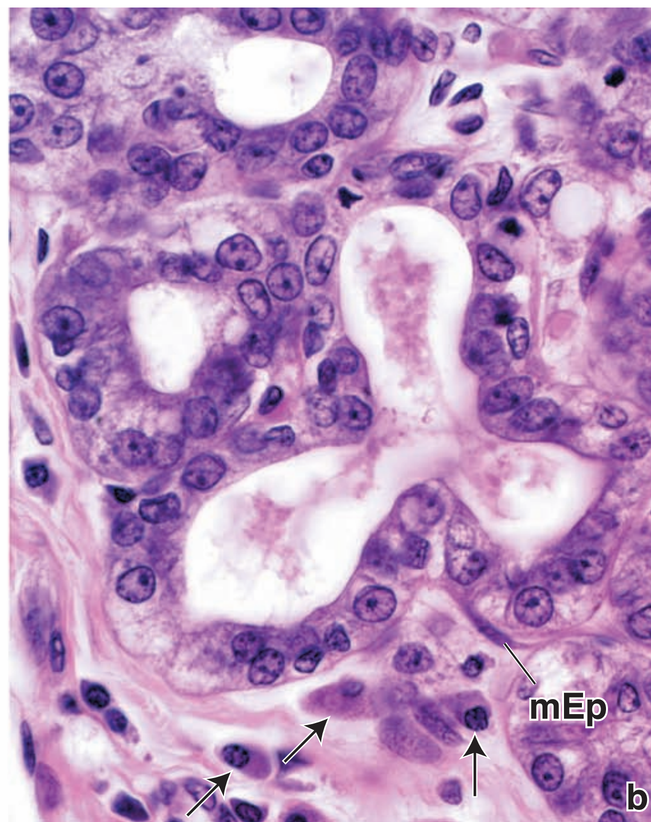


FIGURA 23-37 ▲ Fotomicrografía de una glándula mamaria activa hacia el final del embarazo. a. En esta imagen de una muestra teñida con H&E se ve con poco aumento la proliferación acentuada del sistema de conductos que da origen a los alvéolos secretores que constituyen la porción principal de los lobulillos. Los conductos intralobulillares son difíciles de identificar debido a que su epitelio también secreta. Por fuera de los lobulillos hay un conducto excretor de gran calibre. 60 ×. **b.** Imagen con más aumento de una región de **a**. Aquí las células alveolares secretoras en su mayoría son cúbicas. En el tejido conjuntivo laxo contiguo puede identificarse una célula mioepitelial (*mEp*) así como también varios plasmocitos (*flechas*). 700 ×.

cida por el lóbulo anterior de la hipófisis (adenohipófisis); la hCS, que es producida por la placenta y los glucocorticoides suprarrenales.

La lactancia está bajo el control neurohormonal de la adenohipófisis y el hipotálamo.

Si bien los estrógenos y la progesterona son indispensables para el desarrollo físico de la mama durante el embarazo, ambas hormonas también suprimen los efectos de la prolactina y la hCS, cuyas concentraciones aumentan a medida que progresa la gestación. No obstante, la pérdida súbita de la secreción de estrógenos y progesterona por la placenta y el cuerpo lúteo justo después del parto, permite que la prolactina asuma su función lactógena. La producción de leche también requiere una secreción adecuada de hormona del crecimiento, glucocorticoides suprarrenales y hormonas paratiroideas.

El acto de succionar durante el amamantamiento inicia impulsos sensitivos desde los receptores en el pezón hacia el hipotálamo. Los impulsos inhiben la liberación del factor inhibidor de prolactina y entonces se libera prolactina desde la adenohipófisis. Los impulsos sensitivos también causan la liberación de oxitocina en la neurohipófisis. La oxitocina estimula a las células mioepiteliales que rodean la base de las células secretoras alveolares y la base de las células de los conductos de mayor calibre para que se contraigan y eyecten la leche desde los alvéolos y los conductos.

En **ausencia de succión**, la secreción de leche cesa y las glándulas mamarias comienzan a involucionar y atrofiarse. El tejido glandular retorna entonces a su estado inactivo de reposo.

Involución de la glándula mamaria

Después de la menopausia, las glándulas mamarias se atrofias o su estroma especializada involuciona. Al faltar la estimulación hormonal ovárica, las células secretoras de las TDLU se degeneran y desaparecen, pero algunos conductos pueden persistir para crear un patrón histológico que se parece al de la mama masculina. El tejido conjuntivo también sufre alteraciones degenerativas, señaladas por una reducción en la cantidad de fibroblastos y fibras colágenas y una desaparición de fibras elásticas.

Irrigación sanguínea y drenaje linfático

Las arterias que irrigan la mama derivan de las ramas torácicas o de la arteria axilar; de la arteria torácica interna y de las arterias intercostales anteriores. Las ramas de estos vasos siguen el trayecto de los conductos alveolares cuando alcanzan los lechos capilares que rodean los alvéolos. Las venas básicamente siguen el mismo camino que las arterias para drenar al final en las venas axilar y torácica interna.

Los capilares linfáticos están localizados en el tejido conjuntivo que rodea los alvéolos. Los vasos linfáticos más grandes drenan en los ganglios linfáticos axilares, supraclaviculares o paraesternales.

Inervación

Los nervios que inervan la mama son ramas cutáneas anteriores y laterales de los nervios intercostales segundo a sexto. Los nervios transportan fibras simpáticas y aferentes hacia la mama y desde ella. La función secretora está principalmente bajo el control hormonal, pero los impulsos aferentes asociados con la succión participan en la secreción refleja de prolactina y oxitocina.

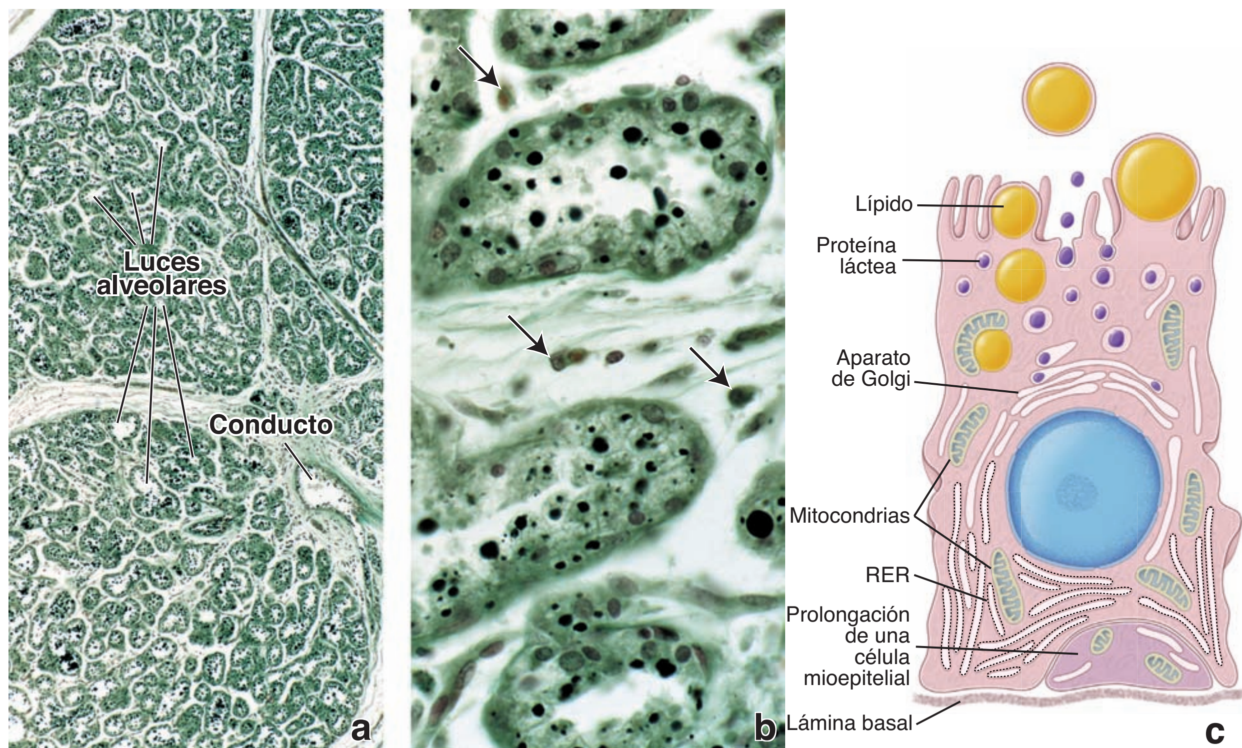


FIGURA 23-38 ▲ Fotomicrografía y diagrama de una glándula mamaria en la lactación. a. Fotomicrografía con poco aumento de un corte teñido con verde rápido- osmio de una glándula mamaria lactante. Se pueden ver porciones de varios lobulillos grandes y un conducto excretor. Muchos de los alvéolos exhiben una luz prominente, aún con este aumento. 60 ×. **b.** Un aumento mayor de una región de **a** muestra inclusiones lipídicas (siluetas circulares *negras*) dentro de las células secretoras de los alvéolos así como en la luz alveolar. Las *flechas* indican plasmocitos dentro de los espacios intersticiales. 480 ×. **c.** Diagrama de una célula epitelial de la glándula mamaria lactante. (Redibujado a partir de Bloom W, Fawcett DW. A Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975).

CUADRO 23-6 Correlación clínica: cuello uterino e infecciones por papilomavirus humano

El **papilomavirus humano (HPV)** es el virus de transmisión sexual más común en Estados Unidos. Se conocen más de 40 tipos de HPV que infectan las regiones urogenital y anal en hombres y mujeres, que afectan el epitelio estratificado plano de la piel perineal o las membranas mucosas. La mayoría de las mujeres se infectarán por HPV en algún momento de su vida, pero sólo un pequeño porcentaje (del 5 % al 10 %) desarrollará una infección persistente y el riesgo asociado de adquirir cáncer cervical. De los aproximadamente 40 tipos de HPV transmitidos sexualmente, la mayoría (el 90 %) causa verrugas genitales en lugar de cáncer de cuello del útero y, por lo tanto, se califican como tipos de HPV de bajo riesgo (p. ej., los tipos 6 y 11). Los *HPV de bajo riesgo* tienen la tendencia a infectar las células epiteliales maduras y conducen a la formación de **verrugas genitales** o a la aparición displasia cervical leve. Los tipos 16 y 18 son los tipos de HPV de alto riesgo más comunes y están asociados con el 70% de los **cánceres de cuello uterino**. Los tipos de HPV de alto riesgo suelen infectar células en proceso de división, causan displasia cervical de moderada a grave o carcinomas y están vinculados con el cáncer de ano, el cáncer de vulva y el cáncer de pene en los varones. La mayoría de las lesiones asociadas con el HPV pueden diagnosticarse mediante el examen microscópico de extendidos o biopsias. En los casos difíciles, las técnicas auxiliares como la hibridación *in situ* pueden contribuir a la confirmación del diagnóstico (fig. C23-6.1). Recientemente, han aparecido en el mercado dos vacunas (Cervarix y Gardasil) que sirven para proteger a las mujeres contra los tipos de HPV que causa la mayoría de los cánceres de cuello uterino. Cervarix está diseñada para prevenir las infecciones por los tipos 16 y 18 del HPV y contiene partículas seudovíricas no infecciosas recombinantes (VLP) de ambos tipos de virus. Gardasil contiene una mezcla de VLP recombinantes para los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV. Ninguna de las vacunas es terapéutica (es decir, no curan una infección previa) pero ambas conducen al desarrollo de inmunidad específica contra las infecciones por HPV. Las vacunas son más efectivas para niñas y mujeres jóvenes de 9 a 26 años de edad que no han estado expuestas previamente al HPV y que completan el protocolo de inmunización con tres inyecciones antes del inicio de la actividad sexual.

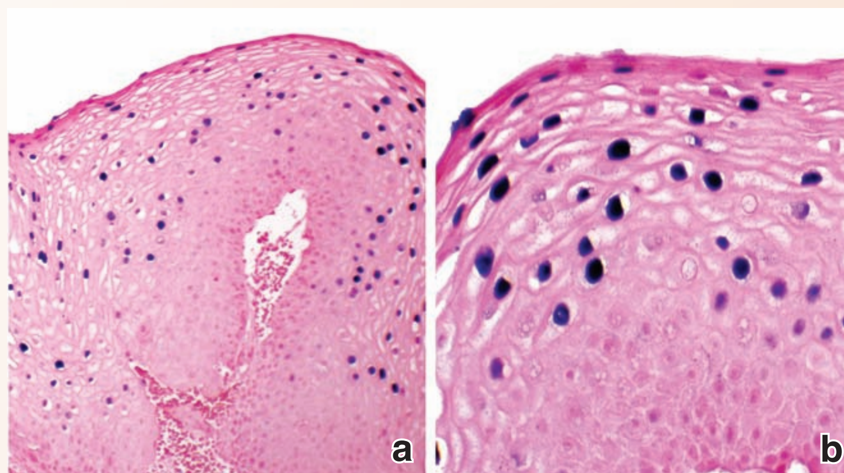


FIGURA C23-6.1 ▲ Fotomicrografía de hibridación *in situ* de una biopsia cervical humana con infección por HPV. a. Esta fotomicrografía muestra con poco aumento un epitelio estratificado plano del cuello uterino hibridado con sondas de ADN para los tipos 6 y 11 del HPV y sometido a una coloración de contraste con rojo rápido nuclear. Nótese que la mayoría de las células infectadas son células maduras localizadas en las capas superiores del epitelio estratificado plano del ectocérvix. 120 ×. **b.** En esta fotomicrografía pueden verse con más aumento las partículas víricas teñidas de *púrpura* dentro de los núcleos de las células infectadas. 225 × (gentileza de la Dra. Fabiola Medeiros.)

CUADRO 23-7 Consideraciones funcionales: lactación e infertilidad

Casi el 50 % de las mujeres que amamantan sufre **amenorrea de la lactación** (falta de menstruación durante la lactación) e infertilidad. Este efecto es causado por las concentraciones séricas elevadas de prolactina, que inhiben la secreción de la hormona liberadora de gonadotrofina pulsátil (GnRH) y así se suprime la secreción de la hormona luteinizante (LH). La ovulación suele reanudarse después de 6 meses o antes si disminuye la frecuencia de succión. En las culturas en las cuales la lactancia materna continúa durante 2 o 3 años, la amenorrea de la lactación es el principal medio de control de la natalidad.

Puntos esenciales
Sistema genital femenino



GENERALIDADES DEL SISTEMA GENITAL FEMENINO

- El sistema genital femenino está compuesto por **órganos genitales internos** (ovarios, tubas uterinas, útero y vagina) y los **órganos genitales externos** (vulva).
- Los órganos sexuales femeninos internos sufren cambios cíclicos regulares durante cada **ciclo menstrual**, desde la **pubertad** hasta la **menopausia**, que es el reflejo de modificaciones en las concentraciones hormonales.

OVARIO

- Las funciones principales de los ovarios son la producción de gametos (**ovogénesis**) y la producción de hormonas esteroides (estrógenos y progesterona; **esteroidogénesis**).
- Los ovarios poseen una **médula** en su centro que contiene tejido conjuntivo laxo, nervios, sangre y vasos sanguíneos y linfáticos, y una **corteza** en su periferia que contiene una gran cantidad de **folículos ováricos** que proveen un microambiente para el desarrollo del ovocito.
- La superficie del ovario está cubierta por el **epitelio germinativo**, el cual es un epitelio simple cúbico que está sobre una capa de tejido conjuntivo denso denominada **túnica albugínea**.
- Existen tres etapas de desarrollo básicas de un **folículo ovárico**: **folículo primordial**, **folículo en crecimiento** (tanto primario como secundario) y **folículo maduro (folículo de de Graaf)**.
- Antes de la pubertad, la corteza de un ovario está ocupada sólo por **folículos primordiales**. Estos contienen un solo ovocito primario que está detenido en la primera profase meiótica y está rodeado por una sola capa de **células foliculares planas**.
- Después de la pubertad que sigue a cambios hormonales cíclicos, una cohorte selecta de folículos primarios se desarrollan en **folículos en crecimiento**. Las células foliculares que rodean el ovocito se tornan cúbicas y sufren estratificación adicional para formar el **folículo primario**.
- El folículo en crecimiento presenta varias características: sus células foliculares se desarrollan en **células de la granulosa**; el tejido conjuntivo que rodea el folículo se diferencia en **teca interna** y **teca externa**; y el ovocito crece y produce la **membrana o zona pelúcida** (ZP) que contiene glucoproteínas ZP especificas que participan en el proceso de la fecundación.
- A medida que las **células de la granulosa** proliferan, intervienen en el metabolismo de hormonas esteroides (la conversión de andrógenos producidos por la teca interna en estrógenos) y secretan en forma activa líquido folicular que se acumula en las cavidades que hay entre las células de la granulosa.
- Un folículo en crecimiento que contiene una cavidad única de líquido (**antro**) se denomina **folículo secundario (antral)**. Sigue conteniendo el ovocito primario detenido en la primera profase de la división meiótica.
- A medida que el **folículo secundario** se agranda y sufre una maduración adicional, la capa delgada de las células de la granulosa que está asociada con el ovocito forma el **cúmulo oóforo** y la **corona radiante**.
- El **folículo maduro (folículo de de Graaf)** posee un gran antro y una capa de la teca interna productora de esteroides prominente. Desencadenada por el aumento súbito de la hormona luteinizante (LH) justo antes de la ovulación, el ovocito reanuda su primera división meiótica y se convierte en el **ovocito secundario**.
- Durante el ciclo ovárico, un solo folículo de de Graaf suele sufrir **ovulación**. Todos los otros folículos en el cohorte en desarrollo sufren **atresia folicular**, un proceso de degeneración que involucra la apoptosis.
- Durante la ovulación, un **ovocito secundario** es liberado por la rotura del folículo de de Graaf. El ovocito liberado queda detenido en la metafase de la segunda división meiótica. En la ovulación, la **pared folicular**, compuesta por las células de la granulosa y de la teca remanentes, es transformada en el **cuerpo lúteo**. Por acción de la LH en el proceso de **luteinización**, se forman las **células luteínicas de la granulosa** (producen estrógeno) y las **células luteínicas de la teca** (producen progesterona).
- El **cuerpo lúteo de la menstruación** se forma cuando no hay fecundación; se degenera unos 10 a 12 días después de la ovulación para convertirse en el **cuerpo albicans**.
- El **cuerpo lúteo del embarazo** se forma después de la fecundación y la implantación. Es la fuente principal de **progesterona** y **luteotrofinas** (estrógeno, factores de crecimiento simil insulina [IGF]) durante las primeras 8 semanas del embarazo, después de lo cual se degenera y deja una cicatriz permanente en el ovario.

CAPACITACIÓN Y FECUNDACIÓN

- La **fecundación** normalmente ocurre en la ampolla de la trompa uterina y comprende la capacitación del espermatozoide y su penetración en la corona radiante para alcanzar al ovocito.
- Durante la **capacitación**, el espermatozoide maduro adquiere la capacidad de fecundar el ovocito dentro del sistema genital femenino.
- Después de la capacitación, el espermatozoide se une a los **receptores de la zona pelúcida**, lo que desencadena la **reacción acrosómica**. Las enzimas liberadas del acrosoma permiten que un solo espermatozoide penetre la zona pelúcida e **impregne el ovocito**.
- Durante la impregnación, todo el espermatozoide, excepto el citoplasma de la cola, se incorpora al ovoplasma, lo que desencadena la reanudación de la **segunda división meiótica** (transforma el ovocito secundario en un ovocito maduro).
- Al menos tres tipos de **reacciones posteriores a la fusión** impiden que otros espermatozoides entren en el ovocito: una rápida despolarización del ovolema, la reacción cortical (cambios en la polaridad del ovolema) y la reacción de zona (que forma la **barrera perivitelina** al establecer enlaces cruzados entre proteínas en la superficie del ovocito y degradar los receptores ZP).
- La cabeza del espermatozoide dentro del citoplasma del ovocito sufre cambios para formar el **pronúcleo masculino**, el que se fusiona con el **pronúcleo femenino** para formar un **cigoto** diploide. El cigoto entra de inmediato en su primera división mitótica.

TUBAS UTERINAS

- Las **tubas uterinas** son estructuras bilaterales pares que conectan el útero con los ovarios.
- Cada trompa uterina posee cuatro segmentos: el **infundíbulo** (un extremo con forma de embudo rodeado por **fimbrias (franjas)** contiguas al ovario), la **ampolla** (sitio común de fecundación), **istmo** (segmento estrecho contiguo al útero) y la porción **intramural** (que atraviesa la pared uterina).
- La pared de la trompa uterina está compuesta por tres capas: una **serosa** externa, una **muscular** gruesa y una **mucosa** muy plegada.
- El **revestimiento mucoso** es epitelio cilíndrico simple compuesto por dos tipos celulares: las **células ciliadas** y las **células no ciliadas (en tachuela)**.
- El ovocito (y el cigoto después de la fecundación) es propulsado hacia la cavidad uterina por un movimiento coordinado de los cilios en la superficie de la mucosa y las contracciones musculares peristálticas de la trompa uterina.

ÚTERO

- El **útero** está dividido en el **cuerpo** (porción superior que contiene el **fondo uterino**) y el **cuello uterino** o **cérvix** (porción inferior que se proyecta en la vagina).
- La pared uterina está compuesta por el **endometrio** (revestimiento mucoso del útero), el **miometrio** (capa muscular lisa) y el **perimetrio** (una capa serosa del peritoneo visceral).
- El **endometrio** está revestido por un simple epitelio cilíndrico que se invagina en la lámina propia subyacente (**estroma endometrial**) para formar las **glándulas uterinas**.
- El endometrio está compuesto por un **estrato basal** y un **estrato funcional**, que sufre cambios cíclicos debido a las concentraciones fluctuantes de estrógenos y progesterona durante el ciclo menstrual.
- El espesor del endometrio, su actividad glandular y su patrón vascular son únicos para cada una de las tres fases (**proliferativa**, **secretora** y **menstrual**) del **ciclo menstrual**, el cual dura 28 días en promedio.
- La **fase proliferativa** es afectada por los estrógenos producidos por los folículos en crecimiento. La **fase secretora** es afectada por la progesterona secretada desde el cuerpo lúteo, y si no se produce la implantación, la **fase menstrual** corresponde a la isquemia del estrato funcional que se desprende durante la menstruación.
- Si el embrión se implanta con éxito, el **endometrio** sufre la **decidualización** (el proceso de conversión a **decidua**) y junto con las células trofoblásticas del embrión inicia el desarrollo de la **placenta**.
- El endometrio del **cuello uterino** difiere del resto del útero. No se desprende durante la menstruación, pero las **glándulas cervicales** modifican la viscosidad del moco secretado durante cada ciclo menstrual.
- La porción del cuello uterino que se proyecta en la vagina posee una **zona de transformación** donde el epitelio cilíndrico simple del cuello del útero cambia abruptamente al epitelio estratificado plano de la vagina.

PLACENTA

- La **placenta** permite el intercambio de gases y metabolitos entre las circulaciones materna y fetal. Consiste en una **porción fetal** (**corion**) y una **porción materna** (**decidua basal**).
- Después de la implantación, el **trofoblasto** invasor se diferencia en el **sincitiotrofoblasto** (macizo citoplasmático multinucleado que invade en forma activa la decidua) y el **citotrofoblasto** (una capa mitóticamente activa que produce células que se fusionan con el sincitiotrofoblasto).
- La sangre fetal y materna está separada por la **barrera placentaria**, la cual se desarrolla en la **vellosidad coriónica terciaria** (proyecciones del corion que contienen sincitiotrofoblastos, citotrofoblastos, tejido conjuntivo mesenquimatoso y vasos sanguíneos fetales).
- Las vellosidades están inmersas en la sangre materna que llena los espacios vasculares en la placenta (**cotiledones**).
- La placenta es uno de los principales **órganos endocrinos** que sostiene el desarrollo del feto. Produce **hormonas esteroides** (principalmente progesterona) y **hormonas proteínicas** (p. ej., hCG, hCS, relaxina y leptina).

VAGINA Y GENITALES EXTERNOS

- La **vagina** se extiende desde el cuello uterino hasta el vestíbulo. Está revestida por **epitelio plano estratificado sin estrato córneo** y carece de glándulas.
- **Los genitales externos femeninos** (**vulva**) consisten en el **monte del pubis** (formado por el tejido adiposo subcutáneo), los **labios mayores** (pliegues cutáneos longitudinales que contienen tejido adiposo, una capa delgada de músculo liso y glándulas sebáceas y sudoríparas), los **labios menores** (centro de tejido conjuntivo que carece de tejido adiposo pero contiene glándulas sebáceas grandes), el **clítoris** (tejido eréctil homólogo al del pene) y el **vestíbulo** (revestido por epitelio estratificado plano con muchas glándulas mucosas pequeñas).

GLÁNDULAS MAMARIAS

- Las **glándulas mamarias** se desarrollan en ambos sexos a partir de las **crestas mamarias** en el embrión, pero sufren un mayor desarrollo en las mujeres después de la pubertad por la acción hormonal de los estrógenos y la progesterona.
- Las **glándulas mamarias** son glándulas sudoríparas tubuloalveolares apocrinas modificadas que están compuestas por **unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU)**. Cada TDLU está conectada a sistemas de conductos colectores, los que forman los **conductos galactóforos** que desembocan en el **pezón**.
- Las TDLU de la glándula mamaria corresponde a una aglomeración en racimo de pequeños **alvéolos secretores** (en la glándula lactante activa) o **conductillos terminales** (en la glándula inactiva) rodeados por una **estroma intralobulillar** sensible a hormonas.
- La morfología de la porción secretora de la **glándula mamaria inactiva** varía con el ciclo menstrual.
- Las glándulas mamarias sufren una proliferación y desarrollo notorios durante el embarazo en preparación para la **lactación** por la acción de los estrógenos (proliferación de componentes de conducto) y la progesterona (crecimiento de los alvéolos). El componente proteico de la leche es liberado por las células alveolares mediante la **secreción merocrina**, mientras que el componente lipídico de la leche es liberado por la **secreción apocrina**.

LÁMINA 92 Ovario I

Los **ovarios** son dos estructuras ovoides pequeñas que en el corte muestran una **corteza** y una **médula**. De un lado se encuentra el hilio que transmite las estructuras neurovasculares; del mismo lado está el mesovario que une el órgano al ligamento ancho. Las funciones del ovario son la producción de óvulos y la síntesis y secreción de **estrógenos** y **progesterona**.

En la corteza hay una gran cantidad folículos primordiales que están presentes en el momento del nacimiento y que permanecen sin cambios hasta la maduración sexual. Los oogonios en estos folículos están detenidos en la profase de la primera división meiótica. En la pubertad, por acción de las gonadotrofinas hipofisarias, los ovarios comienzan a sufrir cambios cíclicos que en conjunto se denominan ciclo ovárico. Durante cada ciclo, los ovarios normalmente producen un solo ovocito que está preparado para ser fecundado.

Al comienzo del ciclo ovárico, por acción de la hormona foliculoestimulante hipofisaria (FSH), algunos de los folículos primordiales comienza a sufrir cambios que conducen al desarrollo de un folículo **maduro (folículo de de Graaf)**. Estos cambios comprenden la proliferación de células foliculares y un aumento del tamaño del folículo. Si bien varios folículos primordiales inician estos cambios evolutivos, sólo uno suele alcanzar la madurez y producir un ovocito. En forma ocasional, dos folículos madurarán y ovularán, lo cual conduce a la posibilidad de un embarazo gemelar dicigótico. La expulsión del ovocito y sus células adheridas se denomina **ovulación**. Al momento de la ovulación, el ovocito completa la primera división meiótica. Sólo si ocurre la fecundación, el ovocito completa la segunda división meiótica. Ocurra o no la fecundación, los otros folículos que comienzan a proliferar en el mismo ciclo se degeneran en un proceso que se denomina **atresia**.

Corteza, ovario, simio, H&E, 120×.

Aquí se muestra la **corteza** de un ovario de una hembra sexualmente madura. En la superficie, hay una capa simple de células epiteliales designadas como epitelio germinativo (*GEp*). Este epitelio está en continuidad con la serosa (peritoneo) del mesovario. A pesar de su nombre, el epitelio no da origen a células germinativas. El **epitelio germinativo** cubre la capa de tejido conjuntivo denso fibroso, la **túnica albugínea** (*TA*), bajo la cual se encuentran los **folículos primordiales** (*PF*). En el ovario no es inusual observar folículos en varias etapas de desarrollo o atresia. En esta fotomicrografía, junto con una gran cantidad de folículos primordiales, se encuentran cuatro **folículos en crecimiento** (*GF*), un folículo atrésico (*AF*) y parte de un folículo grande, a la *derecha*. La región del folículo grande que se muestra en la figura incluye la teca interna (*TI*), las células de la granulosa (*GC*) y parte del antro (*A*).

Folículos primarios iniciales, ovario, simio, H&E, 450×.

Cuando un **folículo primordial** inicia los cambios que conducen a la formación de un folículo maduro, la capa de células foliculares planas se torna cúbica, como se observa en esta fotomicrografía. Además, las células foliculares proliferan y el epitelio se torna multiestratificado. Un folículo que sufre estos cambios iniciales se denomina **folículo primario**. En consecuencia, un folículo primario inicial todavía puede ser unilaminar, pero está rodeado por células cúbicas y esto lo distingue de los folículos primordiales unilaminares más abundantes que están rodeados por células planas.

Folículos primordiales, ovario, simio, H&E, 450×.

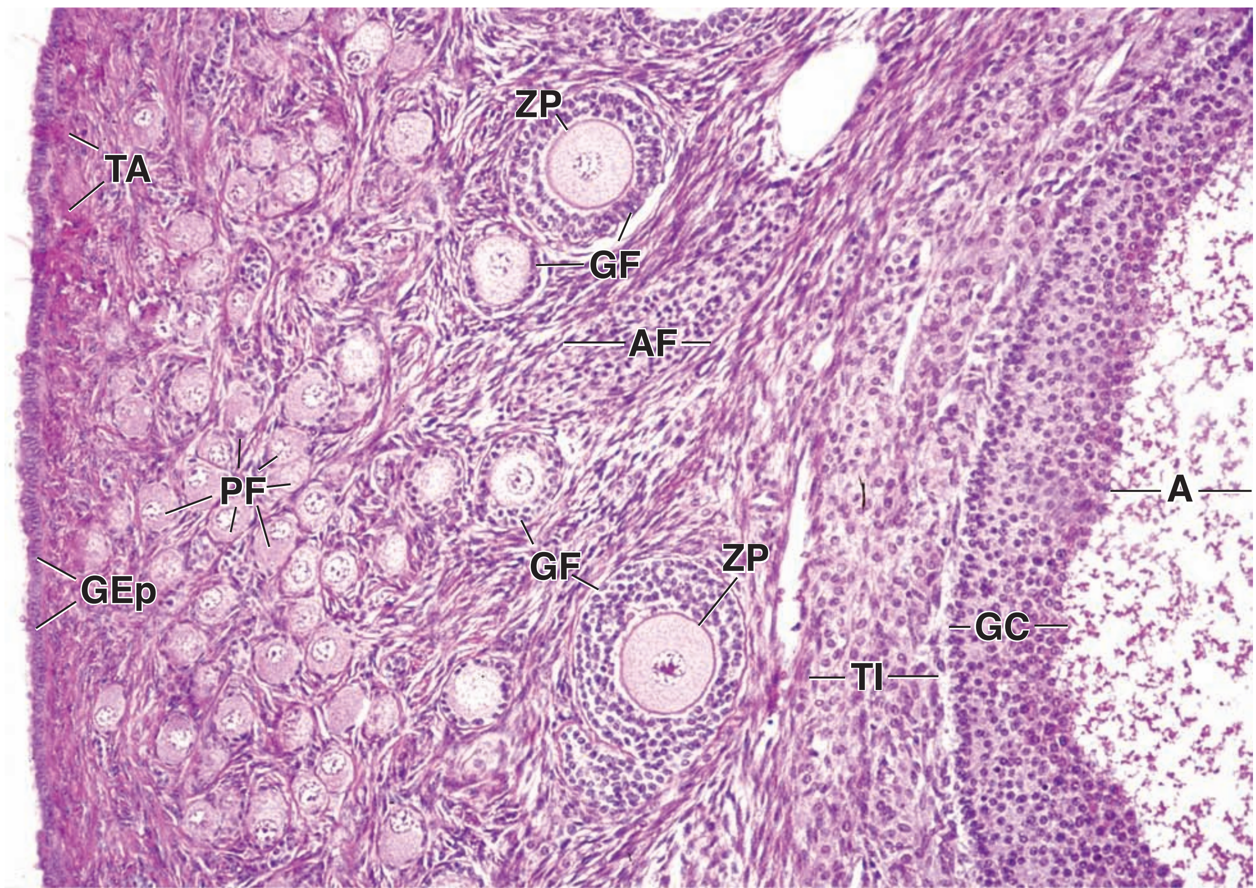
Esta fotomicrografía muestra varios **folículos primordiales** con más aumento. Cada folículo consiste en un ovocito rodeado por una capa simple de células foliculares planas *(F)*. El núcleo*(N)* del ovocito es normalmente grande, pero el ovocito en sí mismo es tan grande que su núcleo con frecuencia no queda incluido en el plano de corte, como en el caso del ovocito marcado con la *X*. El grupo de células de aspecto epitelial (*puntas de flecha*) está formado por las células foliculares de un folículo primordial que se ha seccionado en un plano tangencial a la superficie folicular. En este caso, las células foliculares se observan de frente.

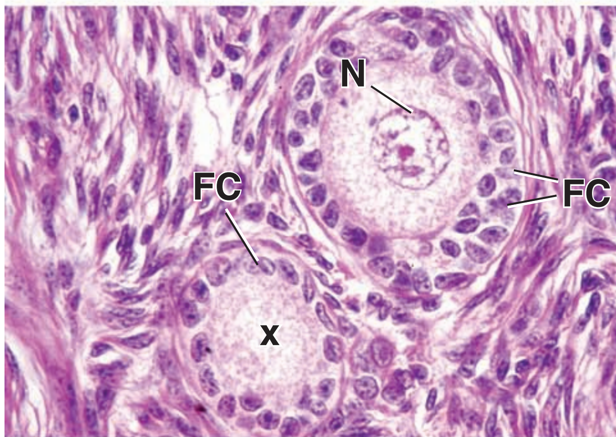
Folículo primario avanzado, ovario, simio, H&E, 450×.

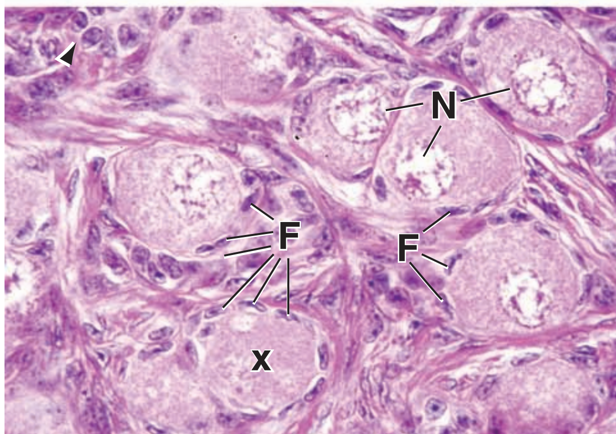
El **folículo primario** en esta fotomicrografía muestra un conjunto multiestratificado de de **células foliculares** *(FC)* que rodean el ovocito. La capa más interna de células foliculares es contigua a una lámina eosinófila gruesa de material extracelular homogéneo denominada **zona o membrana pelúcida** *(ZP)*. En esta etapa de desarrollo, el ovocito también ha aumentado un poco su tamaño. Toda la estructura rodeada por la membrana pelúcida es el ovocito.

Alrededor de los folículos hay células alargadas de tejido conjuntivo muy celular, a las que se denomina células de la estroma. Las células de la estroma que rodean el folículo secundario, se organizan en dos capas denominadas teca interna y teca externa. Como se observa en la fotomicrografía de arriba, las células de la estroma se tornan epitelioides en la teca interna *(TI),* que es una capa muy celular.

A, antro
AF, folículo atrésico
F, células foliculares, primordiales
FC, células foliculares
GC, células de la granulosa
GEp, epitelio germinativo
GF, folículos en crecimiento
N, núcleo del ovocito
PF, folículos primordiales
TA, túnica albugínea
TI, teca interna
X, ovocito que muestra sólo citoplasma
ZP, zona pelúcida punta de flecha, células foliculares en vista frontal


ZP
TA
GF
AF
PF
A
GF
ZP
GEp
GC
TI


N
FC
FC
x

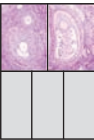

N
F
F
x


FC
N
ZP
FC

LÁMINA 93 Ovario II

La **atresia** folicular es un fenómeno que ocurre con regularidad en el ovario y comienza en la vida embrionaria. En cualquier corte de un ovario pospuberal, se pueden observar los folículos en etapas evolutivas diversas, que sufren atresia. En la atresia, los cambios iniciales comprenden picnosis de los núcleos de las células foliculares y disolución de su citoplasma. El folículo entonces es invadido por macrófagos y otras células de tejido conjuntivo. El ovocito se degenera y deja la membrana pelúcida prominente, que puede plegarse hacia adentro o colapsar, pero que suele mantener su espesor y características tintoriales. Cuando queda incluida en el plano de corte, una membrana pelúcida distorsionada sirve como característica confiable para realizar el diagnóstico de **folículo atrésico**.

En la atresia de los folículos grandes, casi maduros, las células de la teca interna persisten para formar cúmulos de células epitelioides en la corteza ovárica. Estos cúmulos en conjunto reciben el nombre de glándulas intersticiales y continúan secretando hormonas esteroides.



Folículos secundarios, ovario, simio, H&E, 120 ×.

En la fotomicrografía de la *izquierda* se muestran dos folículos en crecimiento por acción de la FSH. El más avanzado es un **folículo secundario**. El ovocito de este folículo está rodeado por varias capas de **células foliculares** (*FC*) que, en esta etapa, se denominan células de la granulosa. En una etapa apenas anterior, entre las células foliculares se habían formado lagunas de líquido que ahora se han fusionado para dar origen a una cavidad más grande y mejor definida, denominada **antro folicular** (*FA*) y es visible en la fotomicrografía. El antro también está lleno de líquido y se tiñe con la reacción de ácido peryódico-reactivo de Schiff (*PAS*), aunque sólo levemente. La sustancia PAS positiva ha quedado retenida en la forma de un precipitado eosinófilo en el antro de los folículos secundarios que se muestra aquí y en la fotomicrografía de la *derecha*. Justo por encima del folículo secundario obvio se encuentra un folículo apenas más pequeño. Dado que no hay espacios antrales visibles entre las células foliculares, es apropiado clasificarlo como un **folículo primario**. En ambos folículos, pero en particular en el más grande que tiene un antro, las células de la estroma circundantes se han modificado para formar dos capas bien definidas denominadas **teca interna** (*TI*) y **teca externa** (*TE*). La teca interna es una capa más celular y las células son epitelioides. Cuando se observa con el microscopio electrónico, estas células muestras características de células endócrinas, en particular de células secretoras de esteroides. En cambio, la teca externa es una capa de tejido conjuntivo. Sus células son más o menos fusiformes.

En la fotomicrografía de la derecha, se muestra una etapa posterior en el crecimiento del folículo secundario. El antro (*FA*) es más grande, el ovocito es excéntrico y está rodeado por un montículo de células foliculares denominadas cúmulo oóforo. Las células foliculares restantes que rodean la cavidad del antro se denominan membrana granulosa (*MG*) o simplemente células de la granulosa.



Folículo atrésico, ovario, simio, H&E, 65 ×.

Aquí y en la fotomicrografía de la *derecha* que corresponde a una vista con más aumento, se muestrans **folículos atrésicos** (*AF*). Los dos folículos atrésicos más pequeños pueden identificarse en virtud de la membrana pelúcida (*ZP*) retenida, la cual se señala en la fotomicrografía contigua de la *derecha*. Los dos folículos más grandes, más avanzados, no muestran los restos de una membrana pelúcida pero exhiben otras características de atresia folicular.



Folículos atrésicos, ovario, simio, H&E, 120 ×.

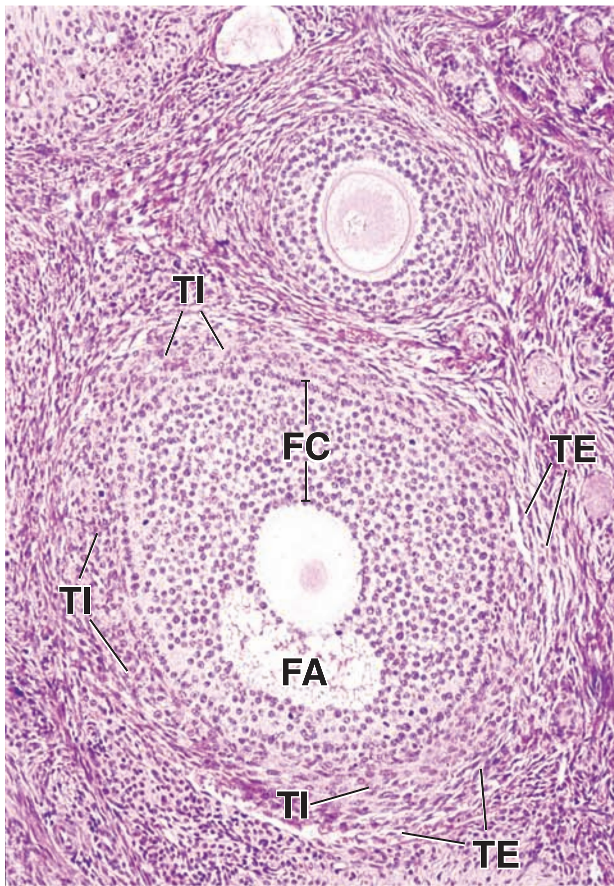
En la atresia de un folículo más avanzado, las células foliculares tienen la tendencia a degenerarse con más rapidez que las células de la teca interna y la membrana basal que las separa se torna más gruesa para formar una membrana hialinizada, la membrana vítrea. Por lo tanto, la **membrana vítrea** (*flechas*) separa una capa externa de células de la teca interna persistentes de las células foliculares internas en degeneración. Las células de la teca interna restantes pueden mostrar integridad citológica (*RTI*); estas células de la teca intactas permanecen temporalmente funcionales en la secreción de esteroides.

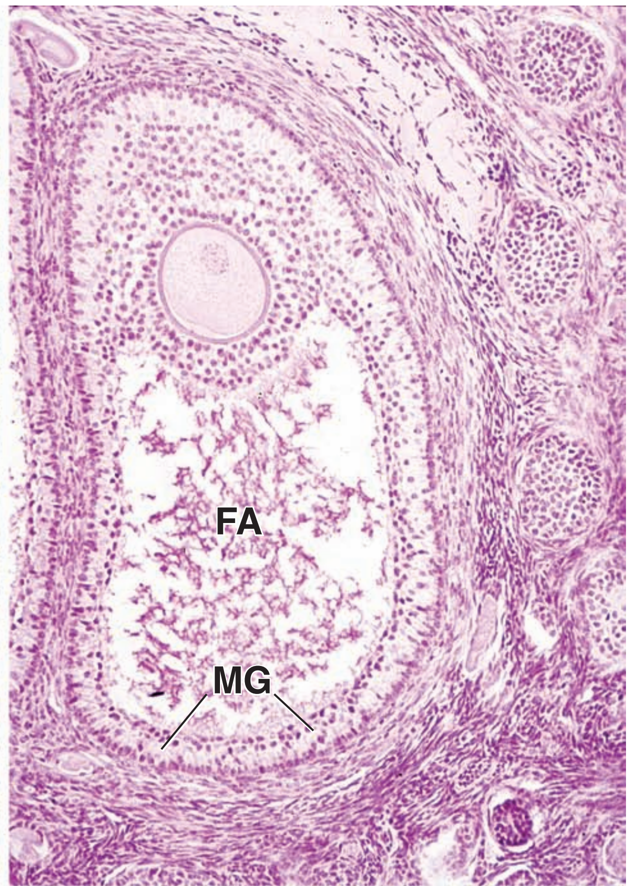


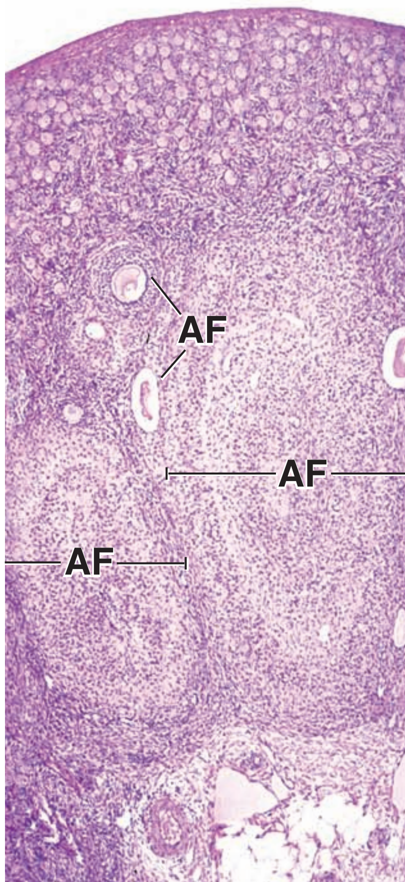
Folículos atrésicos, ovario, simio, H&E, 120 ×.

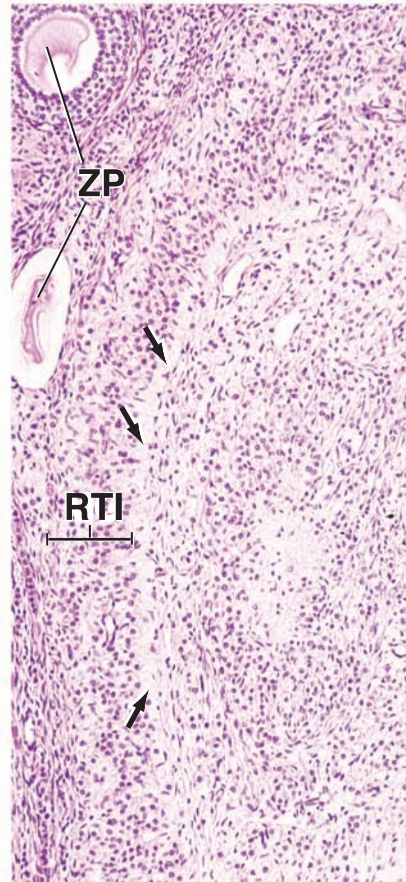
Aquí se muestran los **folículos atrésicos** (*AF*) adicionales. De nuevo, algunos exhiben restos de una membrana pelúcida (*ZP*) y dos muestran una membrana vítrea (*flechas*). Nótese que aunque la atresia en estos folículos está avanzada, algunas de las células que hay por fuera de las membranas vítreas mantienen su carácter epitelioide (*puntas de flecha*). Estas son células de la teca interna persistentes.

AF, folículo atrésico
FA, antro folicular
FC, células foliculares
MG, membrana granulosa
RTI, células de la teca interna persistentes
TE, teca externa
TI, teca interna
ZP, membrana pelúcida
punta de flecha, células de la teca interna persistentes
flechas, membrana vítrea


TI
FC
TE
TI
FA
TI
TE


FA
MG


AF
AF
AF


ZP
RTI

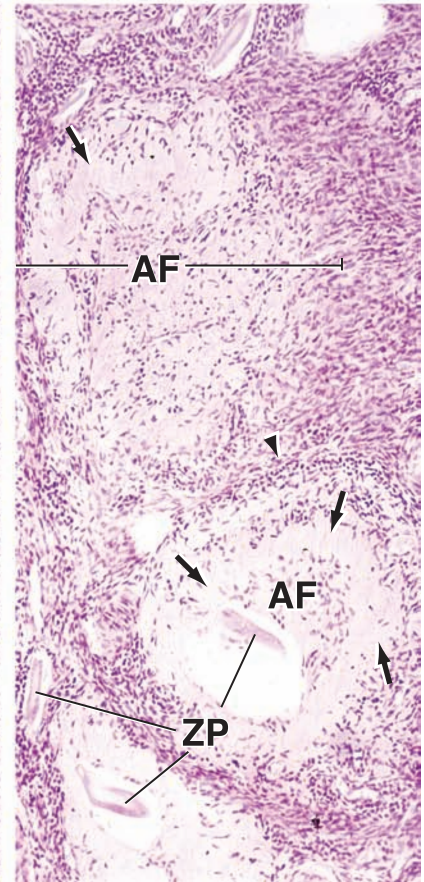

AF
AF
ZP

LÁMINA 94 Cuerpo lúteo

Después de que el ovocito y sus células inmediatamente circundantes (es decir, las células del cúmulo oóforo) se han expulsado del folículo ovárico maduro (ovulación), las células foliculares restantes (membrana granulosa) y las células de la teca interna contigua se diferencian en una nueva unidad funcional, el **cuerpo lúteo**.

Las células del cuerpo lúteo, las células luteínicas, rápidamente aumentan de tamaño y se llenan de inclusiones lipídicas. Un pigmento liposoluble en el citoplasma de las células, el lipocromo, les imparte su color amarillento en el estado fresco. Las microfotografías electrónicas de las células luteínicas demuestran que poseen características típicas de las células secretoras de esteroides, es decir, presentan abundantes retículo endoplásmico liso y mitocondrias con crestas tubulares. Se identifican dos tipos de células luteínicas: las **células granulosoluteínicas** grandes, que se ubican en forma central y que derivan de las células de la granulosa y las **células tecoluteínicas**, más pequeñas y localizadas en la periferia, que derivan de la teca interna. En el cuerpo lúteo se establece una red vascular extensa, hacia la cual las células luteínicas secretan progesterona y estrógenos. Estas hormonas estimulan el crecimiento y la diferenciación del endometrio uterino para prepararlo para la implantación de un óvulo fecundado.



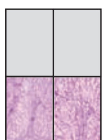
Cuerpo lúteo, ovario, ser humano, H&E, 20×.

En esta fotomicrografía se muestra la **corteza** ovárica poco después de la ovulación. La *punta de flecha* señala la superficie del ovario en el sitio de ovulación. La antigua cavidad folicular (*FC*) ha sido invadida por tejido conjuntivo (*CT*). La membrana granulosa se ha plegado y las células de la granulosa que se transforman en células del cuerpo lúteo, ahora se llaman **células granulosoluteínicas** (*TC*). El pliegue de la membrana granulosa se inicia justo antes de la ovulación y continúa a medida que se desarrolla el cuerpo lúteo. Conforme el cuerpo lúteo se pliega más, la antigua cavidad folicular se va reduciendo de tamaño. Al mismo tiempo, los vasos sanguíneos (*BV*) de la teca del folículo invaden la antigua cavidad y las células de la membrana granulosa en transformación. Las células de la teca interna siguen los vasos sanguíneos hacia las depresiones más externas de la estructura plegada. Estas células de la teca interna se transforman en células del cuerpo lúteo denominadas células tecoluteínicas.



Cuerpo lúteo, ovario, ser humano, H&E, 20×.

Aquí se muestra una porción del **cuerpo lúteo** formado por completo. La mayoría de las células endocrinas corresponden a **células granulosoluteínicas** (*GLC*). Estas células forman una aglomeración celular replegada que rodea los restos de la antigua cavidad folicular (*FC*). Por fuera del cuerpo lúteo se encuentra el tejido conjuntivo del ovario (*CT*). Se debe recordar que la teca interna deriva de la estroma de tejido conjuntivo del ovario. La ubicación de las **células tecoluteínicas** (*TLC*) denotan este origen y estas células pueden encontrarse en los recesos externos profundos de la masa glandular, contiguas al tejido conjuntivo circundante.

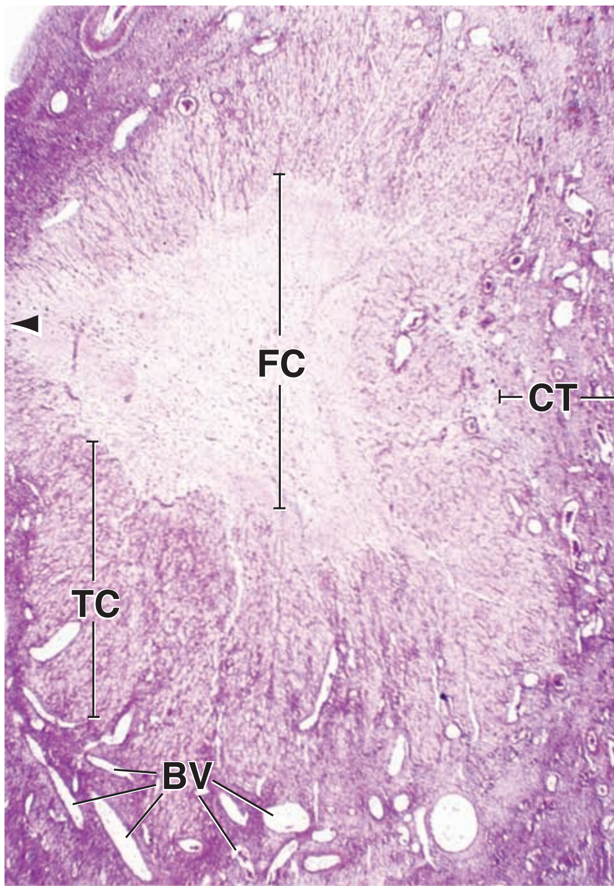


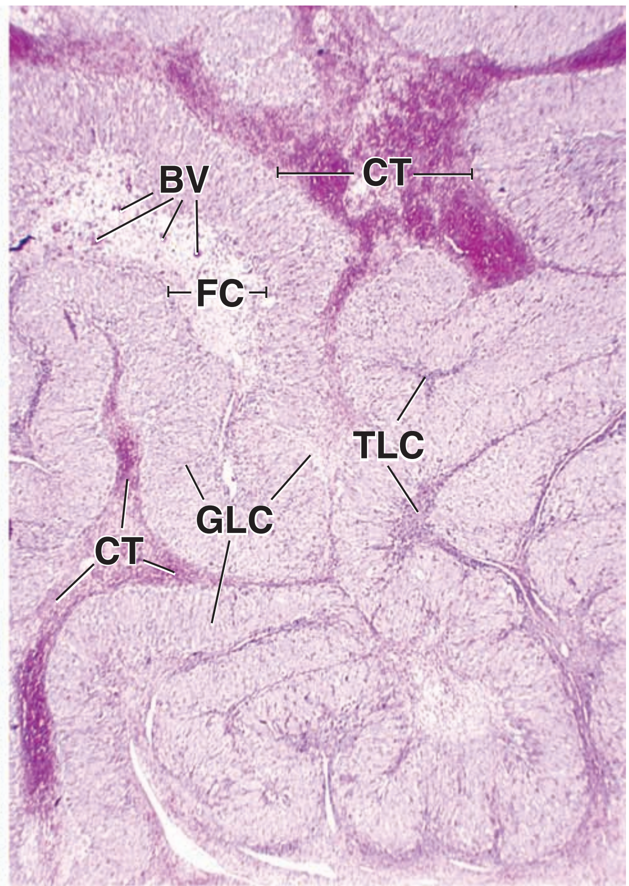
Cuerpo lúteo, ovario, ser humano, H&E, 65× (a la izquierda) y 240× (a la derecha).

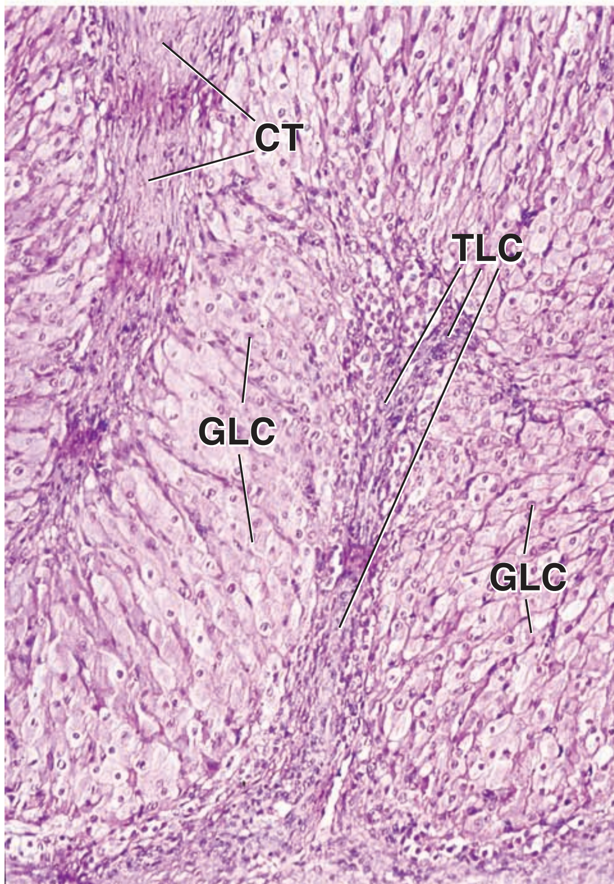
En la fotomicrografía de la *izquierda* se muestra un segmento del **cuerpo lúteo** replegado, visto con más aumento. Como ya se mencionó, el cúmulo celular principal está compuesto por **células granulosoluteínicas** (*GLC*). A un lado de esta aglomeración celular se encuentra tejido conjuntivo (*CT*) dentro de la antigua cavidad folicular y al otro lado están las células tecoluteínicas. La misma organización de las células se muestra en la fotomicrografía de la derecha con más aumento. Las células granulosoluteínicas contienen un núcleo esferoidal grande (v. también *GLC*, en la fotomicrografía de la *derecha*) y un citoplasma abundante. El citoplasma contiene pigmento amarillo (que no suele ser visible en cortes de rutina teñidos con H&E), de ahí el nombre de cuerpo lúteo (que en latín significa amarillo). Las **células tecoluteínicas** (*TLC*) también contienen un núcleo esferoidal, pero son células más pequeñas que las células granulosoluteínicas. Por lo tanto, cuando se identifican los dos tipos celulares, además de la ubicación, se debe considerar que los núcleos de las células tecoluteínicas contiguas en general parecen estar más cerca entre sí que los núcleos de las células granulosoluteínicas contiguas. El tejido conjuntivo (*CT*) y los pequeños vasos sanguíneos que invadieron el cúmulo de células granulosoluteínicas pueden identificarse como componentes aplanados y alargados que están entre estas células.

Los cambios a través de los cuales el folículo ovárico roto se transforma en un cuerpo lúteo, ocurren por accíon de la hormona luteinizante hipofisaria. A su vez, el cuerpo lúteo en si mismo secreta progesterona, la cual ejerce un efecto profundo en el útero estimulado por estrógenos. Si se produce el embarazo, el cuerpo lúteo permanece funcional. Si el embarazo no ocurre, el cuerpo lúteo involuciona después de haber alcanzado su desarrollo máximo, aproximadamente 2 semanas después de la ovulación. Los componentes celulares del cuerpo lúteo en involución son reemplazados por tejido conjuntivo fibroso y la estructura se llama entonces cuerpo albicans.

BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
FC, antigua cavidad folicular
GLC, células granulosoluteínicas
TLC, células tecoluteínicas
TC, células de la granulosa que se transforman en células del cuerpo lúteo


FC
CT
TC
BV


CT
BV
FC
TLC
GLC
CT


CT
TLC
GLC
GLC

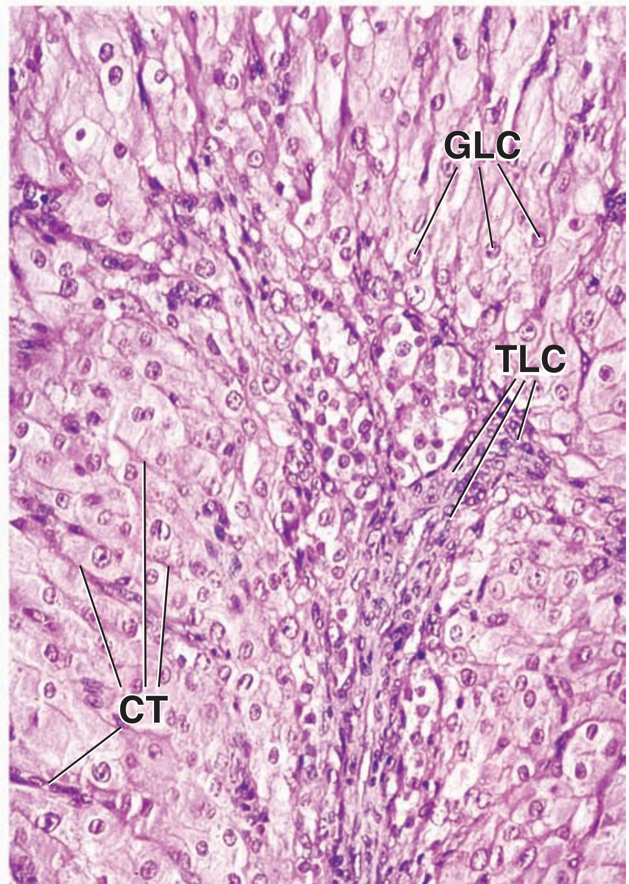

GLC
TLC
CT

LÁMINA 95 Trompa uterina

Las **tubas uterinas** (oviductos, trompas de Falopio) están unidas al útero y se extienden hacia los ovarios, donde presentan un extremo ensanchado abierto (el orificio abdominal) para la entrada del óvulo en la ovulación. Las tubas uterinas sufren cambios cíclicos que coinciden con los del útero, pero no son tan pronunciados. Las células epiteliales aumentan su altura durante la mitad del ciclo, justo en el momento en que el óvulo pasa a través de la trompa, y la reducen durante el periodo premenstrual. Algunas de las células epiteliales son ciliadas. Las células epiteliales dependen de los ovarios para su viabilidad. No sólo aumenta la cantidad de células ciliadas durante la fase folicular del ciclo ovárico sino que también la extirpación de los ovarios conduce a la atrofia del epitelio y a la desaparición de las células ciliadas.

La trompa uterina varía en el tamaño y en el grado de plegamiento de la mucosa en toda su longitud. Los pliegues de la mucosa son obvios en su porción distal, el infundíbulo, a medida que se acerca al extremo abierto. Cerca del orificio, la trompa se expande hacia fuera y recibe el nombre de **infundíbulo.** Éste tiene bordes con flecos o proyecciones irregulares que reciben el nombre de **franjas**. Proximal con respecto al infundíbulo está la **ampolla**, que comprende unas dos terceras partes de la longitud de la trompa, que posee los pliegues mucosos más complejos y más abundantes y es el sitio de la fecundación. Los pliegues de la mucosa son mucho menos abundantes en el extremo proximal más angosto de la trompa, cerca del útero que se conoce como **istmo**. La porción **uterina** o **intramural** mide alrededor de 1 cm de longitud y atraviesa la pared uterina para desembocar en la cavidad uterina.

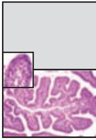
La fecundación del óvulo suele ocurrir en la porción distal de la ampolla. Durante los primeros días del desarrollo, a medida que recorre la vía compleja creada por los pliegues mucosos, el embrión se transporta en forma proximal por el batido de los cilios de las células epiteliales ciliadas y por las contracciones peristálticas de la capa muscular bien desarrollada que está debajo de la mucosa.



Trompa uterina, ser humano, H&E, 40×.

Aquí se muestra un corte transversal a la altura de la **ampolla** de la trompa uterina. Muchos pliegues de la mucosa se proyectan hacia la luz *(L)* y su índole complicada se torna obvia en la variedad de siluetas que se observan. Además de la **mucosa** *(Muc)*, el resto de la pared está formado por una **muscular** *(Mus)* y tejido conjuntivo.

La muscular está compuesta por músculo liso que forma una capa interna bastante gruesa de fibras circulares y una capa externa más delgada de fibras longitudinales. Las capas no están claramente delineadas y no hay un límite preciso que las separe.



Pliegue mucoso, trompa uterina, ser humano, H&E, 160×; recuadro 320×.

La región contenida en el *rectángulo* de la fotomicrografía de arriba se muestra aquí con más aumento. En la muestra se ve un vaso linfático *(Lym)* en corte longitudinal. En otros planos de corte, los vasos linfáticos son difíciles de identificar. El vaso linfático cortado en sentido longitudinal y de manera fortuita se observa en el centro del **pliegue de la mucosa**, junto con tejido conjuntivo muy celular *(CT)* y los vasos sanguíneos *(BV)* que hay dentro de él. El epitelio que reviste la mucosa se muestra en el *recuadro*. Las células ciliadas son fáciles de identificar por la presencia de cilios *(C)* bien formados. Las células no ciliadas, también llamadas células peg *(PC)*, se identifican con facilidad por la ausencia de cilios. Además, presentan núcleos alargados y a veces parecen estar comprimidas entre las células ciliadas. El tejido conjuntivo *(CT)* contiene células cuyos núcleos se organizan típicamente al azar. Su forma varía y pueden ser alargados, ovales o redondeados. Su citoplasma no puede distinguirse del material intercelular (*recuadro*). El carácter del tejido conjuntivo en esencia es el mismo desde el epitelio hasta la muscular y, por esta razón, no se describe la submucosa.

BV, vasos sanguíneos
C, cilios
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
L, luz Lym, vaso linfático
Muc, mucosa
Mus, muscular
PC, células no ciliadas

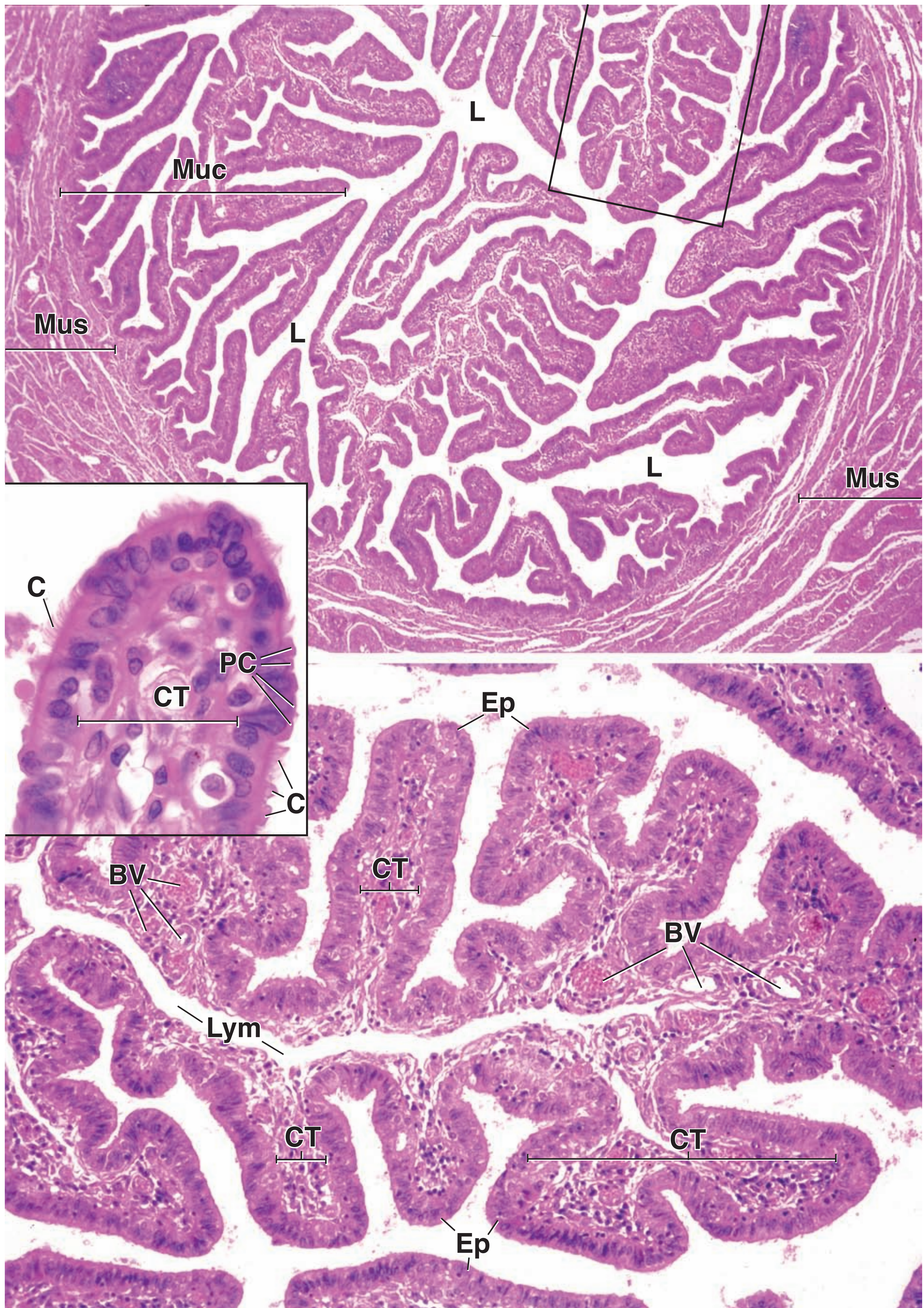
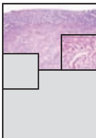

L
Muc
Mus
L
L
Mus
C
PC
CT
C
Ep
BV
CT
BV
Lym
CT
CT
Ep

LÁMINA 96 Útero I

El **útero** es un órgano hueco con forma de pera que tiene una pared gruesa y, en el estado no grávido, una cavidad estrecha. La pared uterina está compuesta por una mucosa, conocida como **endometrio**; una muscular, conocida como **miometrio** y una una cubierta externa o serosa que es el **perimetrio**. El miometrio está formado por músculo liso y tejido conjuntivo y contiene los vasos sanguíneos más grandes que dan origen a los vasos de menor calibre que irrigan el endometrio.

El útero sufre cambios cíclicos que se manifiestan, en gran parte, por modificaciones que ocurren en el endometrio. Si no se implanta un óvulo después de haberse preparado el endometrio para este acontecimiento, el estado de preparación no se mantiene y una gran parte del endometrio se degenera y se elimina en lo que constituye el flujo menstrual. La parte del endometrio que se pierde se conoce como **estrato funcional**; la parte que se retiene es el estrato basal. El **estrato basal** es la porción más profunda del endometrio y linda con el miometrio.

El miometrio también sufre cambios asociados con la implantación de un cigoto. En el útero no gestante, las células musculares lisas tienen una longitud aproximada de 50 μm y durante el embarazo se someten a una enorme hipertrofia y su longitud con supera los 500 μm. Además, aparecen fibras musculares nuevas por la mitosis de células musculares preexistentes y por la división y la diferenciación de células mesenquimáticas indiferenciadas. El tejido conjuntivo también se incrementa para fortalecer la pared uterina. Los fibroblastos aumentan por mitosis y secretan fibras elásticas y colágenas adicionales. Después del parto, el útero retorna casi a su tamaño normal. La mayoría de las fibras musculares recuperan sus dimensiones normales pero algunas se degeneran. El colágeno secretado durante el embarazo es digerido por las mismas células que lo produjeron, los fibroblastos. En forma similar pero menos pronunciada, la proliferación y la degeneración de los fibroblastos y el colágeno ocurre en cada ciclo menstrual.



Útero, ser humano, H&E, 25×; recuadro 120×.

Después del desprendimiento del **estrato funcional** (*SF*), ocurre una recobertura del tejido abierto. La recobertura epitelial deriva de las glándulas que quedaron en el **estrato basal** (*SB*). El epitelio glandular simplemente prolifera y retapiza la superficie. Esta fotomicrografía muestra el endometrio como aparece cuando la recobertura se completa. La región dentro del *rectángulo pequeño superior* se muestra con más aumento en el recuadro de la *derecha*. Se debe observar el epitelio cilíndrico simple (*SEp*) que cubre la superficie endometrial y su similitud con el epitelio glandular (*Gl*). En esta etapa el endometrio es bastante delgado y más de la mitad del mismo corresponde al estrato basal. La región incluida en el *rectángulo pequeño inferior*, que está situada en el estrato basal, se muestra con más aumento en el recuadro de la fotomicrografía de abajo. El epitelio glandular de la porción profunda de las glándulas es similar al de la superficie endometrial. Debajo del endometrio se encuentra el miometrio (*M*), en el cual hay varios vasos sanguíneos (*BV*) grandes.



Endometrio, fase proliferativa, útero, ser humano, H&E, 25×; recuadro 120×.

Por la acción de los estrógenos, los diferentes componentes del endometrio proliferan (fase proliferativa), por lo que su espesor total aumenta. Como se muestra en esta fotomicrografía, las glándulas endometriales (*Gl*) llegan a ser bastante largas y siguen un trayecto recto dentro del **estrato funcional** (*SF*) para alcanzar la superficie. El **estrato basal** (*SB*) en esencia no es afectado por los estrógenos y aparece prácticamente igual que en la fotomicrografía de arriba. En cambio, en esta figura el estrato funcional (*SF*) se ha incrementado en espesor y constituye alrededor de cuatro quintos del espesor endometrial.

BV, vasos sanguíneos
M, miometrio
SEp, epitelio superficial
Gl, glándulas endometriales
SB, estrato basal
SF, estrato funcional

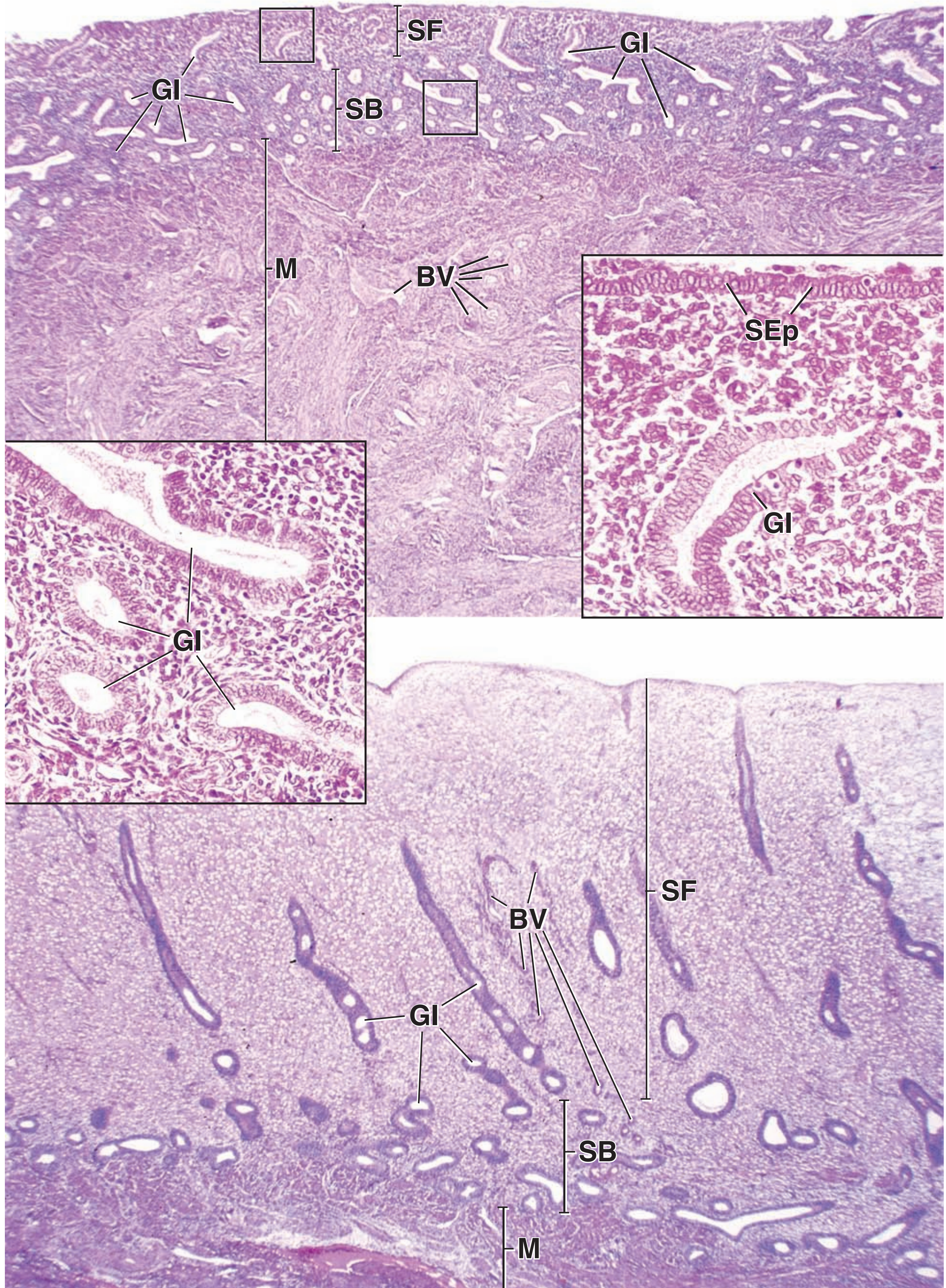
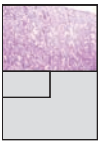

SF
GI
GI
SB
M
BV
SEp
GI
GI
SF
BV
GI
SB
M

LÁMINA 97 Útero II

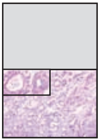
Después de que los **estrógenos** desencadenan los acontecimientos uterinos de la etapa proliferativa, otra hormona, la progesterona, induce los cambios adicionales que constituyen la fase secretora del ciclo uterino. Esta hormona lleva al endometrio a un estado de aptitud para la implantación, y como consecuencia de sus acciones, el espesor del endometrio aumenta aún más. Se producen cambios conspicuos en las glándulas, principalmente en el estrato funcional, donde las glándulas adoptan una forma de tirabuzón más pronunciada y secretan moco que se acumula en las saculaciones distribuidas por toda su longitud.

El **sistema vascular** del endometrio también prolifera y se degenera en cada ciclo menstrual. Las **arterias radiales** provenientes del miometrio se introducen en el estrato basal del endometrio y emiten arterias rectas pequeñas que irrigan el estrato basal y continúan por el endometrio para convertirse en las **arterias en espiral** cuyo trayecto es muy contorneado. Las arteriolas derivadas de las arterias espirales irrigan el estrato funcional. La porción distal de las arterias en espiral y las arteriolas se desprenden junto con el estrato funcional durante la menstruación. La contracción y la relajación alternadas de las porciones basales de las arterias en espiral impiden la hemorragia excesiva durante la menstruación.



Útero, ser humano, H&E, 25 ×.

Esta es una vista del endometrio en la etapa secretora que muestra el **estrato funcional** *(SF)*, el **estrato basal** *(SB)* y en la parte *inferior izquierda* de la fotomicrografía, una pequeña cantidad de **miometrio** *(M)*. Las glándulas uterinas se han seccionado en un plano próximo a sus ejes longitudinales y se observa una glándula (*flecha*) que desemboca en la superficie uterina. Excepto por unas pocas glándulas *cercanas al centro* de la imagen que se parecen a las de la etapa proliferativa, la mayoría de las glándulas *(Gl)*, incluidas las que se señalan, muestran una gran cantidad de saculaciones superficiales que le imparten al epitelio glandular un aspecto dentado. Esta es una de las características distintivas de la etapa secretora. Se observa mejor en las regiones en las que el plano de corte está próximo al eje longitudinal de la glándula. A diferencia del curso sinuoso característico de las glándulas en el estrato funcional, las glándulas del estrato basal se parecen más a las de la etapa proliferativa. No están orientadas de manera especial con respecto a la superficie uterina y muchos de sus contornos alargados incluso son paralelos al plano de la superficie.



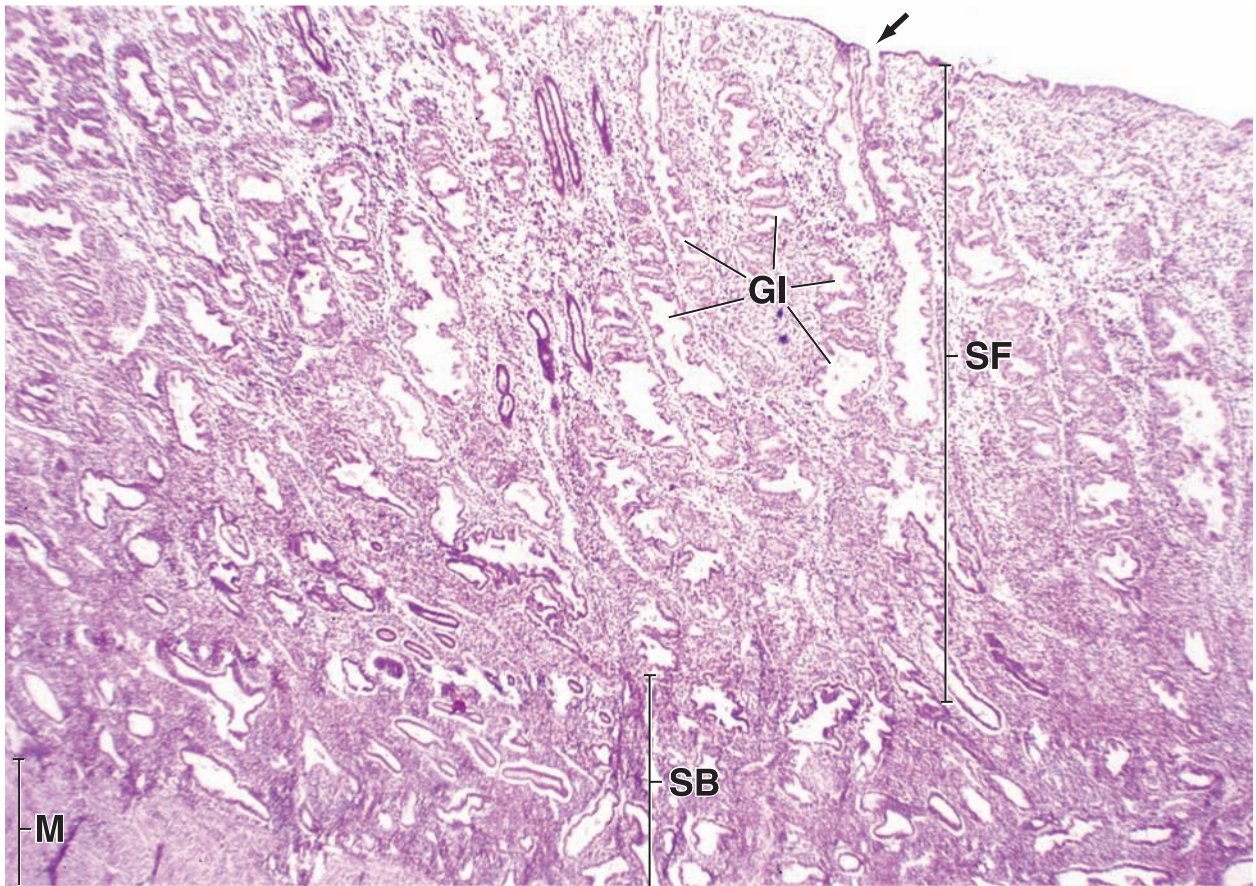
Endometrio, fase secretora, útero, ser humano, H&E, 30 ×; recuadro 120 ×.

Este aumento un poco mayor del **estrato funcional** muestra las mismas características de las **glándulas endometriales** *(Gl)* descritas antes; también son visibles otras modificaciones que ocurren durante la etapa secretora. Una de ellas es la edematización del endometrio. El aumento del espesor endometrial debido al edema se refleja en la presencia de espacios vacíos entre las células y otros elementos formados. Por lo tanto, muchas regiones de esta fotomicrografía, en especial la región que hay dentro y alrededor del *rectángulo*, muestran signos histológicos de edema.

Además, en esta etapa, las células epiteliales glandulares comienzan a secretar una sustancia mucoide con glucógeno abundante. Este producto se secreta hacia la luz de las glándulas, lo que causa su dilatación. Normalmente, las glándulas del endometrio secretor están más dilatadas que las del endometrio proliferativo.

En el *rectángulo* de esta fotomicrografía aparecen dos glándulas que se muestran con más aumento en el recuadro. Cada una de estas glándulas contiene alguna sustancia dentro de su luz. El carácter mucoide de la sustancia que hay en el interior de una de las glándulas se denota por su tinción azulada. Si bien no es obvio en los cortes de parafina teñidos con H&E, las células epiteliales también contienen glucógeno durante la fase secretora y como ya se mencionó, éste se convierte en parte de la secreción. Las *puntas de flecha* indican células de la estroma; algunas de estas células sufren un aumento de tamaño hacia el final de la etapa secretora. Estas células de la estroma modificadas, que se denominan células deciduales, desempeñan un papel en la implantación.

Gl, glándulas endometriales
M, miometrio
SB, estrato basal
SF, estrato funcional
puntas de flecha, células de la estroma
flecha, desembocadura glandular de la superficie uterina


GI
SF
SB
M

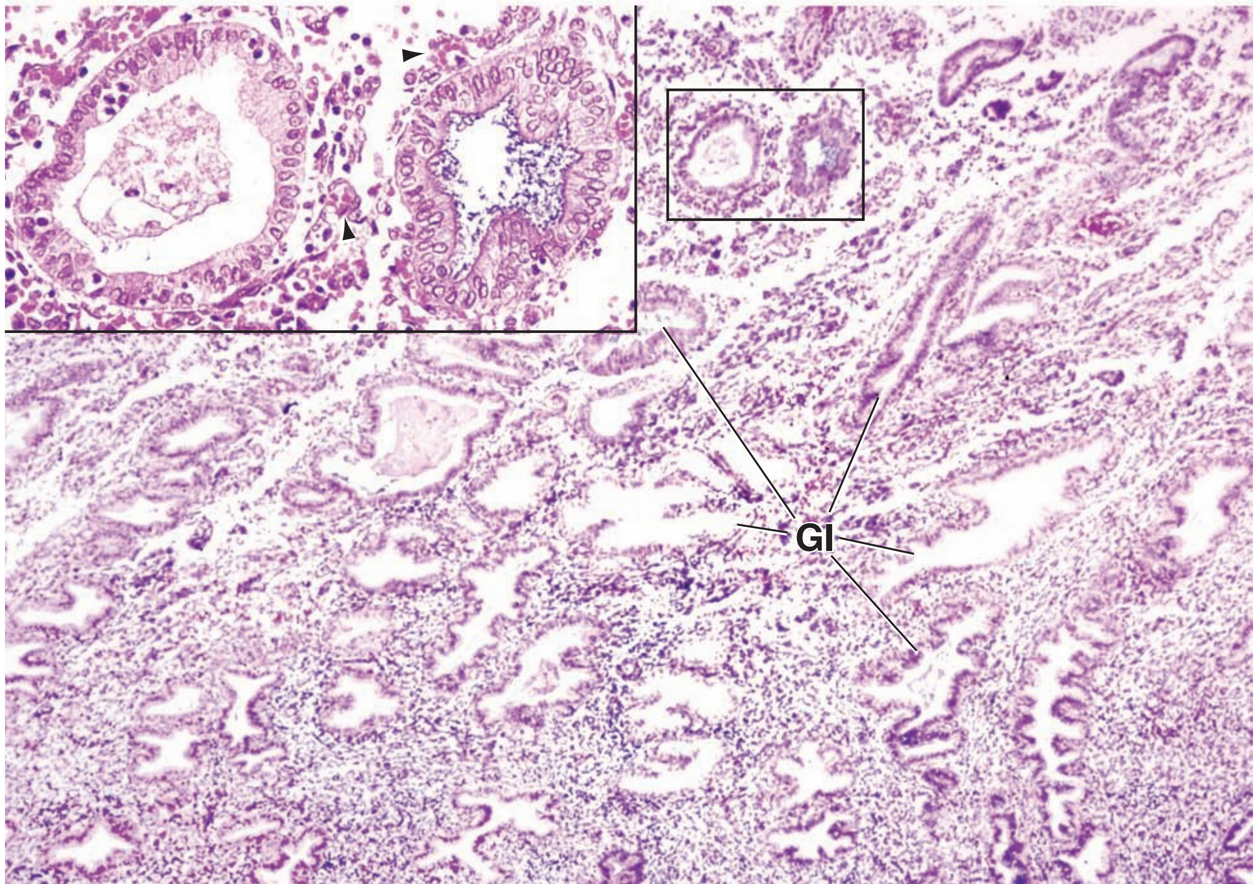
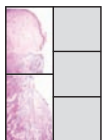

GI

LÁMINA 98 Cuello uterino (cérvix)

El **cuello uterino** o **cérvix** es la porción inferior estrecha o restringida del útero, parte de la cual se proyecta dentro de la vagina. El conducto cervical atraviesa el cuello y provee una vía de comunicación entre la vagina y la cavidad uterina. La estructura del cuello uterino se parece al resto del útero porque está compuesta por una mucosa (endometrio) y un miometrio. Sin embargo, existen algunas diferencias importantes en la mucosa.

El **endometrio** del cuello uterino no sufre la proliferación y la pérdida cíclicas de tejido que es característico del cuerpo y del fondo del útero. Más bien, la cantidad y el carácter de la secreción mucosa de su epitelio cilíndrico simple varían en momentos diferentes en el ciclo uterino por acción de las hormonas ováricas. En la mitad del ciclo, la cantidad de moco producida aumenta 10 veces. Este moco es menos viscoso y proporciona un medio favorable para la migración de los espermatozoides. En otros momentos del ciclo, el moco restringe el paso de los espermatozoides hacia el útero.

El **miometrio** forma el espesor mayor del cuello uterino. Consiste en haces entrelazados de células musculares lisos en una red extensa y continua de tejido conjuntivo fibroso.



Cuello uterino, útero, ser humano, H&E, 15×.

La porción del cuello uterino que se proyecta dentro de la vagina, **porción vaginal** o **ectocérvix**, aparece en las dos terceras partes superiores de la fotomicrografía *de arriba*. La tercera parte inferior de la fotomicrografía muestra la porción del **conducto cervical** *(CC)*. La imagen *de abajo* muestra la continuación del conducto cervical *(CC)*. El plano de corte en ambas figuras pasa a través del eje longitudinal del conducto cervical, el cual se estrecha y adquiere una forma cónica en ambos extremos. El extremo superior, los **orificios internos**, se comunican con la cavidad uterina y el extremo inferior, los **orificios externos** *(Os)*, se comunican con la vagina. (Con fines de orientación, se debe notar que en estas microfotografías sólo aparece un lado del corte longitudinal del cuello uterino y que la muestra real, como se observa en este corte, presentaría una imagen similar en el otro lado del conducto cervical.)

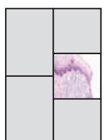
La **mucosa** *(Muc)* del cuello uterino es diferente de acuerdo con la cavidad que enfrenta Los *dos rectángulos* de la fotomicrografía *de arriba* delinean las regiones representativas de la mucosa que se muestran con más aumento en las microfotografías *de arriba, a la derecha* y *del centro, a la derecha*, respectivamente.

La fotomicrografía *de abajo* enfatiza la índole de las **glándulas cervicales** *(Gl)*. Las glándulas se diferencian de las del útero porque están muy ramificadas. Secretan hacia el conducto cervical una sustancia mucosa que sirve para lubricar la vagina.



Ectocérvix, útero, ser humano, H&E, 240×.

La superficie de la **porción vaginal del cuello uterino,** el **ectocérvix** está cubierto por un epitelio estratificado plano *(SSEp)*. La unión de epitelioconjuntiva presenta un contorno bastante uniforme en contraste con el contorno irregular observado en la vagina. En otros aspectos, el epitelio tiene las mismas características generales que el epitelio vaginal. Otra similitud es que la superficie epitelial del ectocérvix sufre cambios cíclicos similares a los de la vagina en respuesta a las hormonas ováricas. La mucosa del ectocérvix, al igual que en la vagina, carece de glándulas.



Zona de transformación, cuello uterino, útero, ser humano, H&E, 240×.

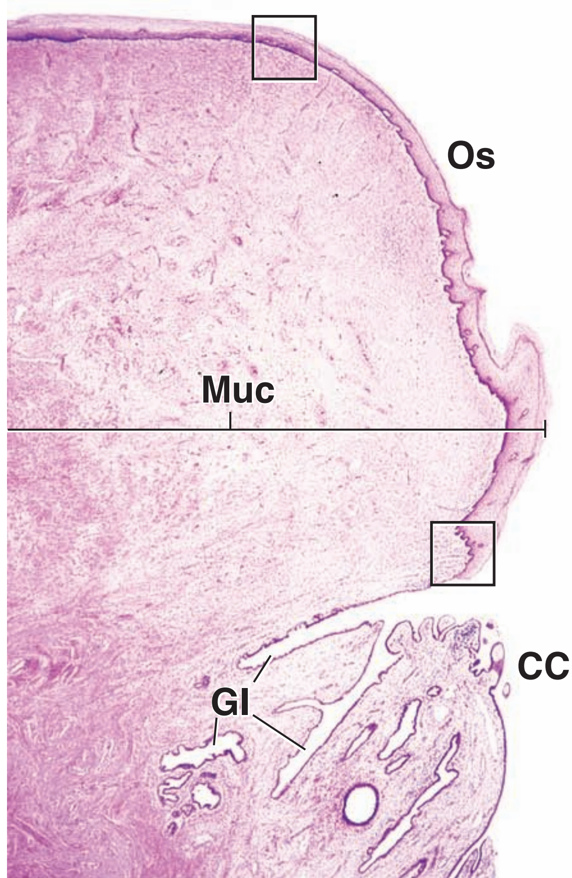
La mucosa del conducto cervical está cubierta por epitelio cilíndrico. A la altura del orificio vaginal del conducto cervical (orificios externos), dentro de la **zona de transformación** *(TZ)*, ocurre una transición brusca de **epitelio estratificado plano** *(SSEp)* a **epitelio cilíndrico simple** *(CEp)*. El *rectángulo inferior* de la fotomicrografía *de arriba, a la izquierda* marca este sitio, conocido como *zona de transformación*, que l se muestra aquí con más aumento. Nótese el cambio epitelial súbito en la zona de transformación así como la gran cantidad de linfocitos presentes en esta región.



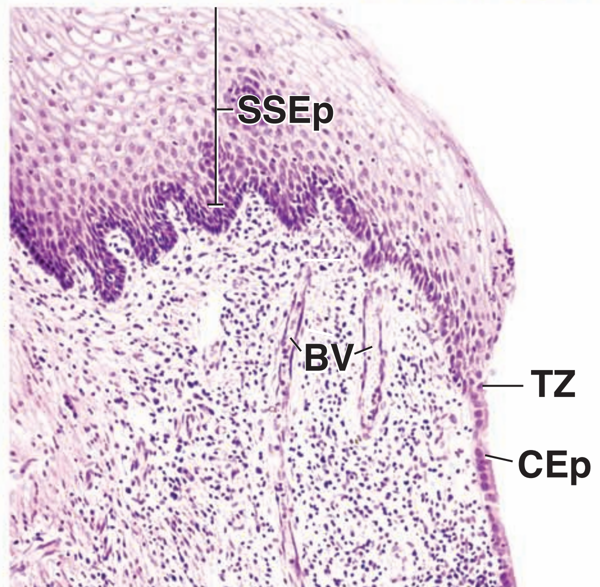
Glándulas cervicales, cérvix, útero, ser humano, H&E, 500×.

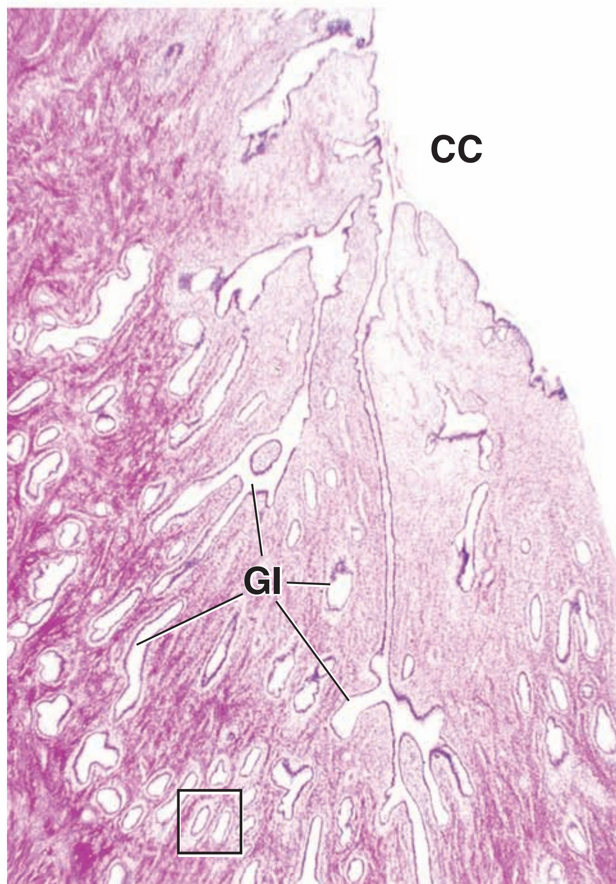
Esta fotomicrografía muestra, con más aumento, las porciones de la **glándula cervical** identificada en el *rectángulo* de la fotomicrografía de la *izquierda*. Nótese las células epiteliales altas y el citoplasma supranuclear claro, que es un reflejo de la mucina disuelta de la célula durante la preparación del tejido. La aglomeración y el cambio en la forma de los núcleos (*asterisco*) que se observan en la *porción superior* de una de las glándulas en esta fotomicrografía se deben a un corte tangencial a través de la pared de la glándula a medida que pasa fuera del plano de corte. (No es infrecuente que las glándulas cervicales se desarrollen en quistes como resultado de la obstrucción en el conducto. Estos quistes se conocen como **quistes de Naboth**.)

BV, vasos sanguíneos
CC, conducto cervical
CEp, epitelio cilíndrico
Gl, glándulas cervicales
Muc, mucosa
Os, orificio externo
SSEp, epitelio estratificado plano
TZ, zona de transformación
asterisco, corte tangencial de la superficie epitelial


Os
Muc
CC
Gl


SSEp


SSEp
BV
TZ
CEp


CC
Gl

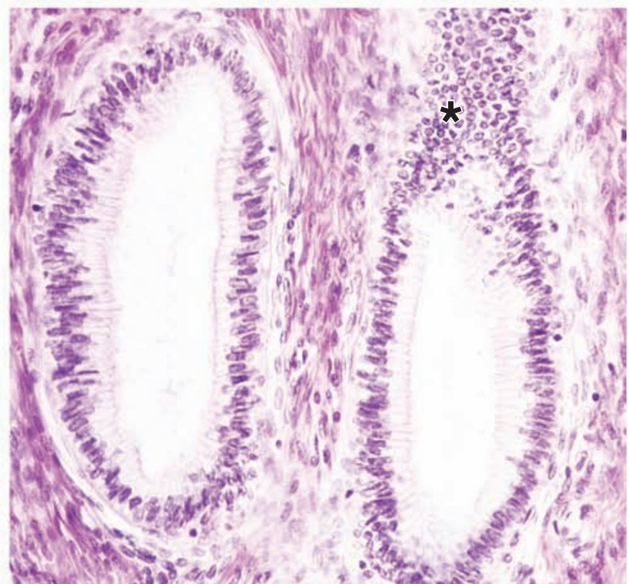
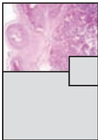

*

LÁMINA 99 Placenta I

La **placenta** es un órgano con forma de disco que sirve para el intercambio de sustancias entre las circulaciones fetal y materna durante el embarazo. Se desarrolla principalmente a partir de tejido embrionario, el **corion frondoso.** Un lado de la placenta está incluido en la pared uterina a la altura de la placa basal. El otro lado mira hacia la cavidad amniótica que contiene el feto. Después del parto, la placenta se separa de la pared del útero y se elimina junto con las membranas contiguas de la cavidad amniótica.

El **cordón umbilical** conecta el feto a la placenta. Contiene dos arterias que transportan sangre desde el feto hacia la placenta y una vena que conduce la sangre de retorno de la placenta hacia el feto. Las arterias umbilicales tienen una pared muscular gruesa que está organizada en dos capas: una longitudinal interna y una circular externa. Las láminas elásticas están poco desarrolladas en estos vasos y, por cierto, pueden faltar. La vena umbilical es similar a las arterias porque también posee una pared muscular gruesa organizada en una capa longitudinal interna y una capa circular externa.

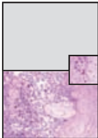


Placenta, ser humano, H&E, 16×.

Aquí se muestra un corte que se extiende desde la superficie amniótica hacia el interior de la sustancia de la placenta. Este corte incluye el **amnios** *(A)*, la **placa coriónica** *(CP)* y las **vellosidades coriónicas** *(CV)*. El amnios está compuesto por una capa de epitelio simple cúbico y una capa subyacente de tejido conjuntivo. El tejido conjuntivo del amnios se continúa con el tejido conjuntivo de la placa coriónica como consecuencia de su fusión en un momento previo. Sin embargo, el plano de fusión no es obvio en los cortes teñidos con H&E; la separación (*asteriscos*) que se ve en partes de esta imagen en las cercanías de la fusión es un artefacto.

La placa coriónica es una capa gruesa de tejido conjuntivo que contiene las ramificaciones de las arterias y la vena umbilicales. Estos vasos *(BVp)* no poseen las características organizacionales distintivas de las arterias y de las venas, en cambio, se parecen a los vasos del cordón umbilical. Si bien su identificación como vasos sanguíneos es relativamente simple, es difícil distinguir cuáles son ramas de la arteria umbilical y cuáles son tributarias de la vena.

La sustancia principal de la placenta está conformada por las vellosidades coriónicas de diferentes tamaños (v. lámina 100). Éstas surgen de la placa coriónica como troncos vellosos grandes que se ramifican en vellosidades cada vez más pequeñas. Las ramas de las arterias umbilicales y de la vena umbilical (*BVv*, en la fotomicrografía de abajo) entran en el tronco velloso y se dividen por toda la red vellosa ramificada. Algunas vellosidades, que reciben el nombre de **vellosidades de anclaje,** se extienden desde la placa coriónica hasta el lado materno de la placenta y hacen contacto con el tejido materno. Otras vellosidades, las **vellosidades libres**, simplemente se arborizan dentro de la sustancia de la placenta sin fijarse al lado materno.



Placenta, ser humano, H&E, 70×; recuadro 370×.

En esta fotomicrografía se muestra el lado materno de la placenta. La **placa basal** *(BP)* aparece *a la derecha* de la ilustración. Ésta es la parte del útero a la cual se fijan las vellosidades coriónicas. Junto con los elementos habituales de tejido conjuntivo, la placa basal contiene células especializadas que se denominan **células deciduales** *(DC)*. Las mismas células se muestran con más aumento en el *recuadro*. Las células deciduales suelen agruparse en cúmulos y poseen un aspecto epitelial. A causa de estas características, son fáciles de identificar.

Los tabiques de la placa basal se extienden dentro de la porción de la placenta que contiene las vellosidades coriónicas. No contiene ramas de los vasos umbilicales y, por ello, con frecuencia pueden distinguirse del tronco velloso grande o de sus ramificaciones.

A, amnios
BP, placa basal
BVp, vasos sanguíneos en la placa coriónica
BVv, vasos sanguíneos en una vellosidad coriónica
CP, placa coriónica
CV, vellosidades coriónicas
DC, células deciduales
asteriscos, separación que en realidad es un artefacto





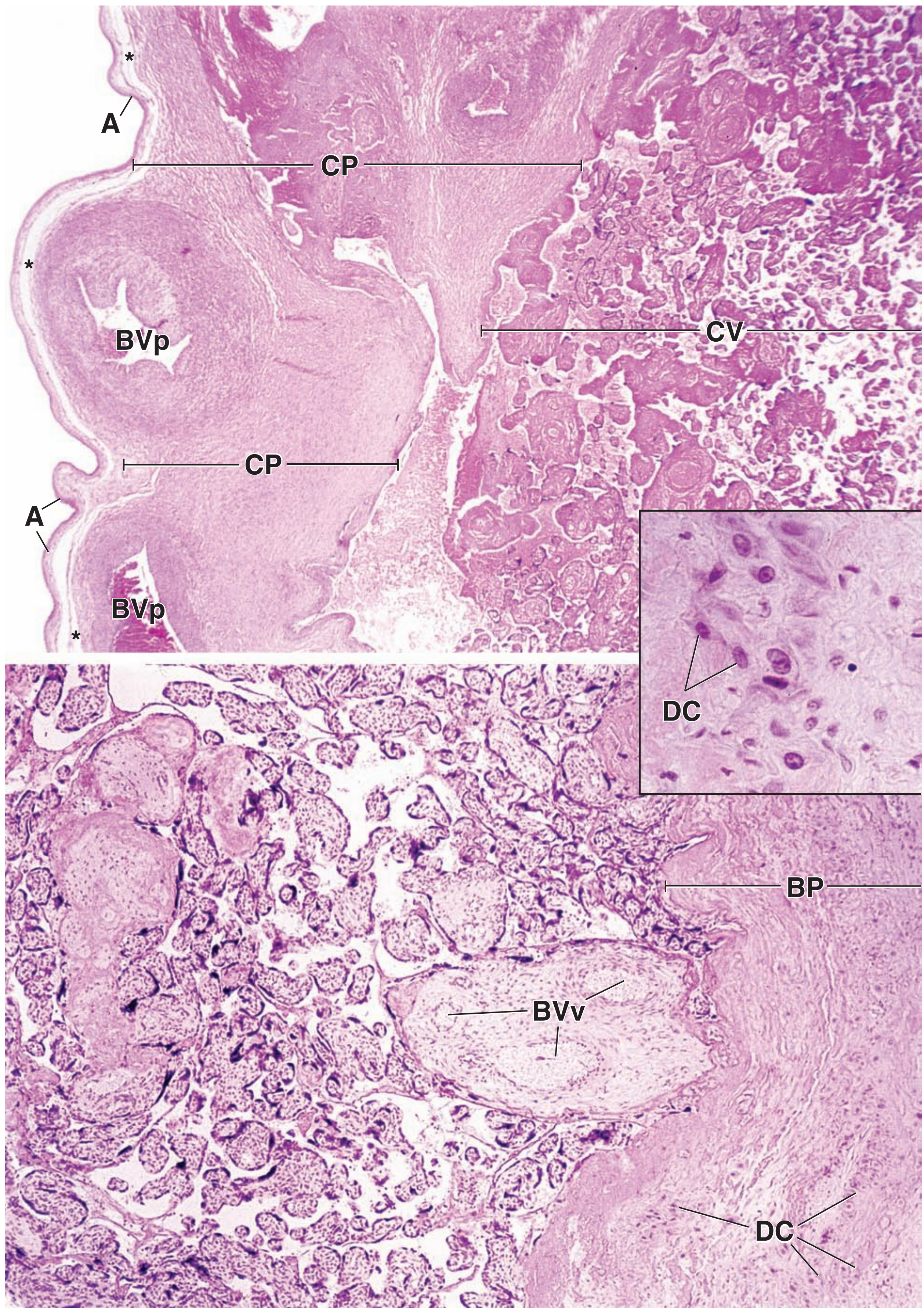
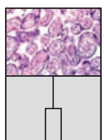

A
CP
BVp
CV
CP
A
BVp
DC
BP
BVv
DC

LÁMINA 100 Placenta II

A medida que el embrión se desarrolla, la actividad invasora del sincitiotrofoblasto erosiona los capilares maternos y los anastomosa con las lagunas trofoblásticas para formar los sinusoides sanguíneos maternos. Estos se comunican entre sí y forman un solo compartimento sanguíneo, revestido por sincitiotrofoblastos, denominado **espacio intervelloso**. Al final de la segunda semana de desarrollo, las células citotrofoblásticas forman las **vellosidades coriónicas primarias**. Éstas se proyectan hacia el espacio sanguíneo materno. En la tercera semana de desarrollo, la invasión de las vellosidades coriónicas primarias por el mesénquima extraembrionario origina las **vellosidades coriónicas secundarias**. Al final de la tercera semana, el mesénquima central se diferencia en tejido conjuntivo y vasos sanguíneos que se conectan con la circulación embrionaria. Estas **vellosidades coriónicas terciarias** constituyen unidades funcionales para el intercambio de gases, sustancias nutritivas y productos de desecho entre las circulaciones materna y fetal sin un contacto directo entre sí. Esta separación entre la sangre fetal y materna se conoce como barrera placentaria. Cada vellosidad terciaria está compuesta por un centro de tejido conjuntivo rodeado por dos capas bien definidas de células derivadas de trofoblastos. La capa más externa está compuesta por sincitiotrofoblastos y justo debajo se encuentra una capa de células citotrofoblásticas. Al comienzo del cuarto mes, estas capas se tornan muy delgadas para facilitar el intercambio de productos a través de la barrera placentaria. El adelgazamiento de la pared de la vellosidad se debe a la desaparición de la capa citotrofoblástica interna. En esta etapa, el sincitiotrofoblasto forma numerosos brotes trofoblásticos que se parecen a las vellosidades coriónicas primarias. Sin embargo, el citotrofoblasto y el tejido conjuntivo crecen más rápidamente en estas estructuras y las transforman en vellosidades terciarias. Al término, la **barrera placentaria** está compuesta por sincitiotrofoblastos, una capa citotrofoblástica interna delgada extra (o discontinua), la lámina basal del trofoblasto, el tejido conjuntivo de la vellosidad, la lámina basal del endotelio y el endotelio del capilar placentario fetal de la vellosidad terciaria.



Vellosidad coriónica terciaria, placenta, de término, ser humano, H&E, 280×.

Esta fotomicrografía muestra un corte a través del espacio intervelloso de la placenta de término. Pueden verse **vellosidades coriónicas** *(CV)* de diferentes tamaños y el **espacio intervelloso***(IS)* circundante. El tejido conjuntivo de las vellosidades contiene ramas de las arterias umbilicales y tributarias de la vena umbilical *(UV)*. El espacio intervelloso suele contenr sangre materna (aquí se muestran sólo unas pocas células sanguíneas maternas). La capa más externa de cada vellosidad coriónica deriva de la fusión de células citotrofoblásticas. Esta capa, conocida como **sincitiotrofoblasto** *(S)*, no posee límites intercelulares y sus núcleos están distribuidos en forma bastante uniforme, lo cual le imparte a esta capa un aspecto similar al del epitelio cúbico. En algunas regiones, los núcleos están reunidos en cúmulos y forman los **nudos sincitiales** *(SK)*; en otras regiones, la capa de sincitiotrofoblasto parece relativamente libre de núcleos (*flechas*). Estos tramos del sincitiotrofoblasto pueden estar tan atenuados en algunos sitios que la superficie de la vellosidad parece que carece de una cubierta. El sincitiotrofoblasto contiene microvellosidades que se proyectan dentro del espacio intervelloso. En las muestras bien conservadas, pueden aparecer como un borde estriado (v. *recuadro más abajo*). El citotrofoblasto está compuesto por una capa irregular de células mononucleadas que están debajo del sincitiotrofoblasto. En las placentas inmaduras, los citotrofoblastos forman una capa de células casi completa. En esta placenta al término, sólo se pueden discernir **células citotrofoblásticas** *(C)* ocasionales. La mayoría de las células dentro del centro de la vellosidad son fibroblastos típicos de tejido conjuntivo y células endoteliales. Otras células presentan una cantidad visible de citoplasma que rodea el núcleo. Éstas se consideran células presentadoras de antígenos placentarias fetales o macrófagos placentarios *(PM)* históricamente conocidas como células de Hofbauer.



Vellosidades coriónicas secundarias, placenta, medio término, ser humano, H&E, 320×; recuadro 640×.

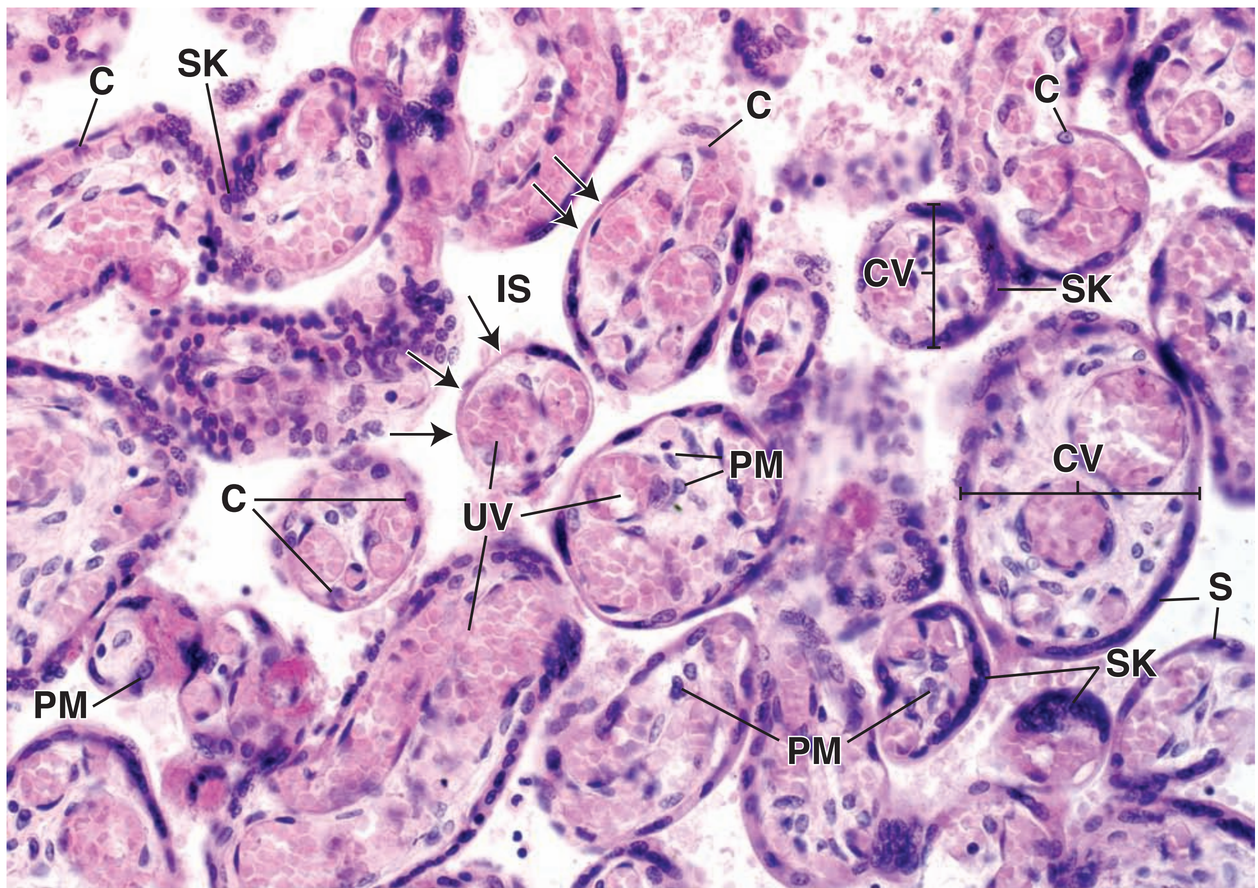
Esta fotomicrografía muestra las **vellosidades coriónicas secundarias** en la tercera semana de desarrollo embrionario. Estas vellosidades están compuestas por un **centro mesenquimatoso** *(MC)* rodeado por dos capas bien definidas de trofoblasto. Las vellosidades secundarias poseen una cantidad mucho mayor de **células citotrofoblásticas** *(C)* que las vellosidades terciarias maduras y forman una capa de células casi completa justo debajo del **sincitiotrofoblasto***(S)* (v. *recuadro*). El sincitiotrofoblasto cubre no sólo la superficie de las vellosidades coriónicas sino que también se extiende hacia la placa coriónica. Los eritrocitos maternos están presentes en el espacio intervelloso.



Vellosidades coriónicas terciarias, placenta, de término, ser humano, H&E 320×.

Esta fotomicrografía muestra con más aumento un corte transversal de las **vellosidades coriónicas terciarias inmaduras** rodeadas por el espacio intervelloso *(IS)*. En esta etapa, las vellosidades coriónicas crecen por la proliferación de su mesénquima central, del sincitiotrofoblasto *(S)* y de las células endoteliales fetales. El sincitiotrofoblasto que rodea la vellosidad coriónica *(centro de la imagen)* forma los **nudos sincitiales** *(SK)*, que están presentes en la placenta de término madura. Estos son una agrupación de núcleos sincitiotrofoblásticos en la superficie de las vellosidades terminales maduras. Además de los fibroblastos, varias **células presentadoras de antígenos placentarias fetales (macrófagos placentarios)** *(PM)* pueden identificarse por la cantidad de citoplasma que rodea su núcleo.

C, células citotrofoblásticas
CV, vellosidades coriónicas
IS, espacio intervelloso
MC, centro mesenquimatoso
SK, nudo sincitial
PM, macrófagos placentarios
UV, vena umbilical
S, sincitiotrofoblasto


C
SK
C
C
CV
SK
IS
PM
C
UV
CV
S
S
PM
SK
PM

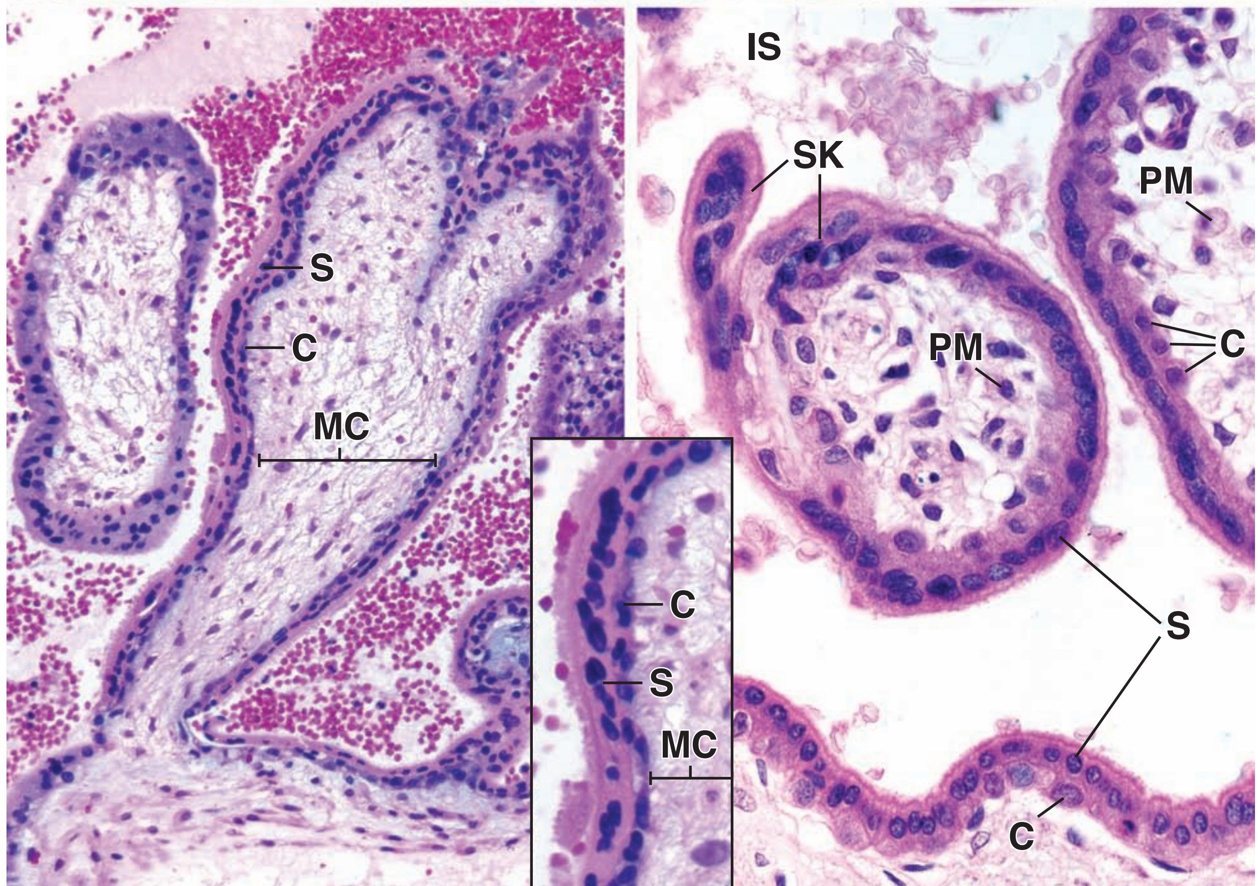

IS
SK
PM
S
C
MC
PM
C
C
S
MC
S
C

LÁMINA 101 Vagina

La **vagina** es el tubo fibromuscular del sistema genital femenino que lo comunica con el exterior del cuerpo. La pared de la vagina está compuesta por tres capas: una **mucosa**, una **muscular** y una **adventicia**. El epitelio de la mucosa es plano estratificado sin estrato córneo. Sufre cambios que se corresponden con el ciclo ovárico. La cantidad de glucógeno almacenado en las células epiteliales aumenta por la acción de los **estrógenos**, mientras que el ritmo de exfoliación se incrementa por la acción de la **progesterona**. El glucógeno liberado desde las células exfoliadas es fermentado por los **lactobacilos vaginales**, con lo que se produce el ácido láctico que acidifica la superficie vaginal e inhibe la colonización por levaduras y bacterias potencialmente dañinas.

La vagina presenta ciertas semejanzas histológicas con la porción proximal del tubo digestivo pero se distingue por las siguientes características: el epitelio no se queratiniza y, excepto por las capas más profundas, en los cortes de rutina teñidos con H&E las células parecen vacías; la mucosa no contiene glándulas ni muscular de la mucosa; el músculo es liso y no está bien ordenado. Esto la diferencia de la cavidad bucal, la faringe y la porción superior del esófago donde el músculo es estriado. La porción más distal del esófago, que contiene músculo liso, puede distinguirse con facilidad de la vagina debido a que posee una muscular de la mucosa.



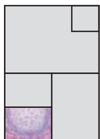
Vagina, ser humano, H&E, 90 ×.

La mucosa de la vagina está compuesta por un **epitelio estratificado plano** *(Ep)* y un tejido conjuntivo fibroso subyacente *(CT)* que con frecuencia parece más celular que otros tejidos conjuntivos fibrosos. El límite entre las dos capas se identifica con facilidad debido a la tinción más intensa de las células pequeñas muy juntas de la capa basal *(B)* del epitelio. Las papilas de tejido conjuntivo se proyectan en la superficie inferior del epitelio y la empujan, lo cual le imparte al límite epitelioconjuntivo una apariencia irregular. Las papilas pueden cortarse en forma oblicua o transversal y por lo tanto podrían aparecer como islotes de tejido conjuntivo (*flechas*) dentro de la porción inferior del epitelio. El epitelio es característicamente grueso y aunque pueden encontrarse gránulos de queratohialina en las células superficiales, la queratinización no ocurre en el epitelio vaginal humano. Por lo tanto, en todo el espesor del epitelio aparecen núcleos a pesar de que el citoplasma de la mayoría de las células por encima de las capas basales se ve vacío. Estas células normalmente están llenas de grandes depósitos de glucógeno que se pierde en los procesos de fijación e inclusión del tejido. El *rectángulo* delimita una porción del epitelio y las papilas de tejido conjuntivo que se muestran con más aumento abajo. La capa muscular de la pared vaginal está compuesta por músculo liso organizado en dos capas mal definidas. En general, se dice que la capa externa es longitudinal *(SML)* y la capa interna es circular *(SMC)*, pero es más habitual que las fibras se organicen en haces entrelazados rodeados por tejido conjuntivo. En este tejido aparecen muchos vasos sanguíneos *(BV)*.



Mucosa, vagina, ser humano, H&E, 110 ×.

Esta imagen corresponde a un aumento mayor del epitelio incluida una región delimitada por el *rectángulo* de la fotomicrografía de *arriba* (rotada 90°). Las porciones de las papilas cortadas en forma oblicua y transversal, que aparecen como islotes de tejido conjuntivo en el epitelio, se observan con más claridad aquí (*flechas*), en algunos casos delimitadas por las células circundantes muy juntas de la capa epitelial basal. De nuevo, se debe observar que las células epiteliales, aún en la superficie, continúan reteniendo sus núcleos y no hay evidencia de queratinización.



Mucosa, vagina, ser humano, H&E, 225 ×.

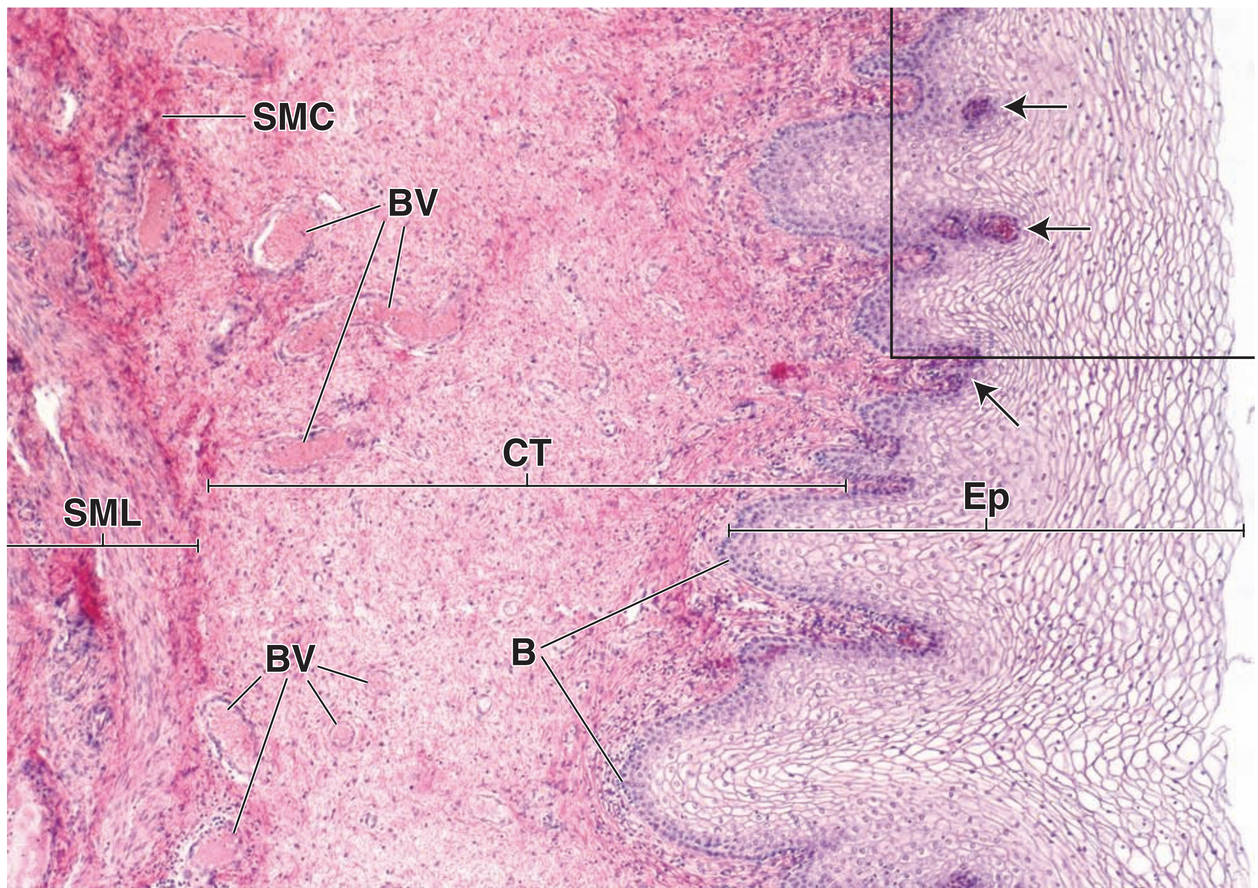
Esta es una fotomicrografía con más aumento de la porción basal del epitelio *(Ep)* entre papilas de tejido conjuntivo. Nótese la regularidad y densidad de las células epiteliales basales. Éstas son las células madre del epitelio estratificado plano. Las células hijas de estas células migran hacia la superficie, comienzan a acumular glucógeno y se organizan en forma menos regular a medida que ascienden en el epitelio. El tejido conjuntivo *(CT)* muy celular que está ubicado justo debajo de la capa basal *(B)* del epitelio, típicamente contiene muchos linfocitos *(L)*. La cantidad de linfocitos varía según la etapa del ciclo ovárico. Los linfocitos invaden el epitelio más o menos en el momento de la menstruación y aparecen junto con las células epiteliales en los extendidos vaginales.

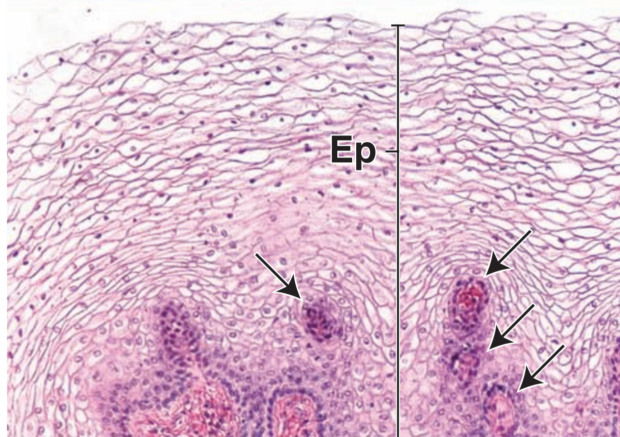


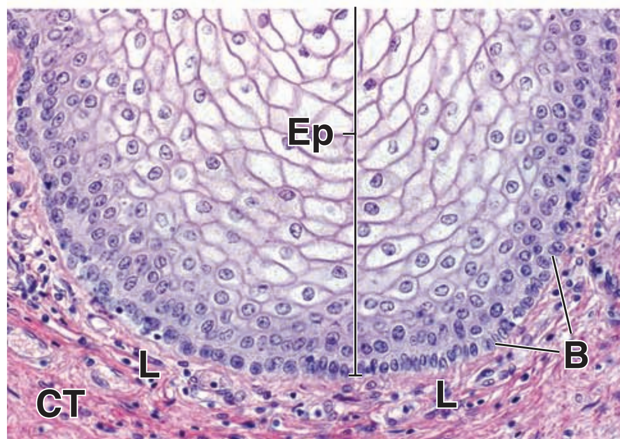
Muscular, vagina, ser humano, H&E, 125 ×.

Esta fotomicrografía con más aumento del músculo liso de la pared vaginal destaca la irregularidad de la organización de los haces musculares. En el *margen derecho* de la imagen aparece un haz de musculo liso cortado en sentido longitudinal *(SML)*. Junto a él hay un haz de músculo liso en un corte transversal *(SMC)*. Este haz se localiza en el vaso linfático *(LV)* seccionado en sentido longitudinal. A la izquierda del vaso linfático hay otro haz longitudinal de músculo liso *(SML)*. En el vaso linfático se observa una válvula *(Va)*. En el músculo liso circular cercano al vaso linfático hay una vena de pequeño calibre *(V)*.

B, capa basal del epitelio vaginal
BV, vasos sanguíneos
CT, tejido conjuntivo
Ep, epitelio
L, linfocitos
LV, vaso linfático
SMC, músculo liso, corte transversal
SML, músculo liso, corte longitudinal
V, vena
Va, válvula en el vaso linfático
flechas, islotes de tejido conjuntivo en el epitelio


SMC
BV
CT
SML
Ep
B
BV


Ep


Ep
B
L
CT
L

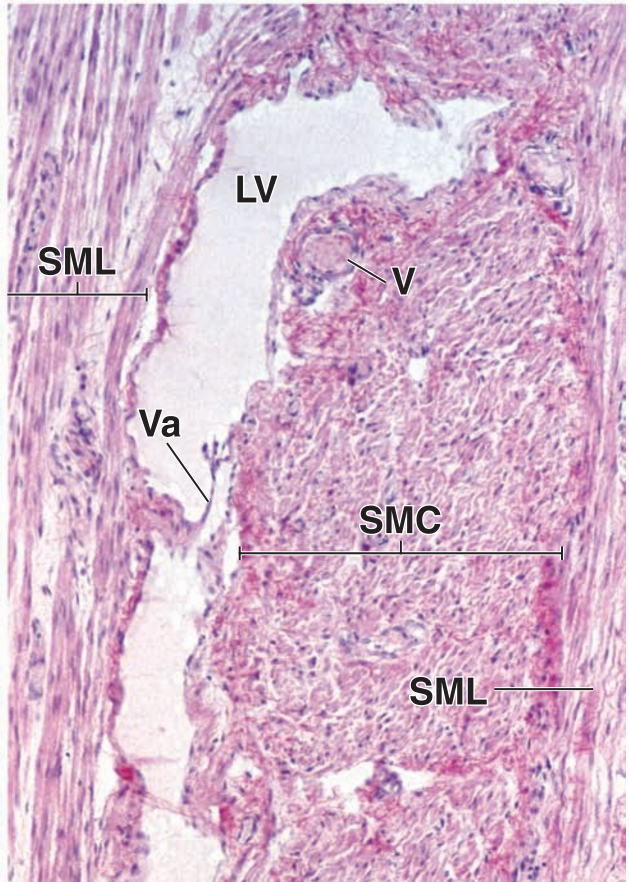
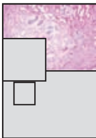

LV
SML
V
Va
SMC
SML

LÁMINA 102 Glándula mamaria inactiva (en reposo)

Las **glándulas mamarias** son glándulas tubuloalveolares ramificadas que derivan de la epidermis y se ubican en el tejido subcutáneo (fascia superficial). En la mujer, comienza su desarrollo en la pubertad pero no alcanzan un estado completamente funcional hasta después del embarazo. En el varón, también sufren cierto desarrollo en la pubertad; sin embargo, éste es limitado y las glándulas suelen permanecer en estado estabilizado.



Glándula mamaria, estado inactivo, ser humano, H&E, 80×.

Esta fotomicrografía es de un corte a través de una **glándula inactiva**. El parénquima está disperso y consiste principalmente en conductos. En el centro del campo se señalan varios conductos *(D)*. En cada uno de ellos puede observarse una luz pequeña. Los conductos están rodeados por tejido conjuntivo laxo (v. *CT[L]*, en la fotomicrografía de abajo) y en conjunto, los conductos y el tejido conjuntivo circundante, constituyen el lobulillo. En esta fotomicrografía se señalan dos unidades lobulillares de conducto terminal *(TDLU)*. Por fuera de la **unidad lobulillar**, el tejido conjuntivo es más denso *(CT[D])*. Los dos tipos de tejido conjuntivo se pueden distinguir aún con el aumento escaso de esta imagen.



Glándula mamaria, estado inactivo, ser humano, H&E, 200×; recuadro 400×.

Con un más aumento se notan recuadros adicionales. Para establecer la diferencia entre los tejidos conjuntivos laxo y denso se debe tener en cuenta que tanto las características extracelulares como las celulares muestran diferencias que son visibles en la imagen y en el *recuadro.* Nótese las fibras colágenas más gruesas en el tejido conjuntivo denso a diferencia de las fibras mucho más delgadas del tejido conjuntivo laxo. El tejido conjuntivo laxo contiene muchas más células por unidad de área y una mayor variedad de tipos celulares. Esta figura muestra un cúmulo de **linfocitos** *(L)* y, con un mayor aumento *(recuadro)*, **plasmocitos** *(P)* y linfocitos individuales *(L)*. Tanto los plasmocitos como los linfocitos son células con una forma redondeada, pero los plasmocitos son más grandes y muestran más citoplasma. Además, las regiones de citoplasma plasmático muestran basofília. Los núcleos alargados en células fusiformes pertenecen a los fibroblastos. En cambio, aunque los tipos celulares en el tejido conjuntivo denso también podría ser diversos, un simple examen de regiones iguales de tejido conjuntivo laxo y denso, mostrará muchas menos células en el tejido conjuntivo denso. En forma característica, el tejido conjuntivo denso contiene una gran cantidad de adipocitos *(A)*.

Se cree que las células epiteliales dentro de las unidades lobulillares de la mama en reposo son principalmente parte de los conductos. A menudo, no hay alvéolos. Sin embargo, sus precursores están en la forma de engrosamientos celulares de la pared del conducto. El epitelio del lobulillo en reposo es cúbico. Además, hay células mioepiteliales. Un nuevo examen del *recuadro* muestra un engrosamiento del epitelio en un sitio, que probablemente corresponda al precursor de un alvéolo, y **células mioepiteliales** *(M)* en la base del epitelio. Como en cualquier otro sitio, las células mioepiteliales se encuentran en el lado epitelial de la membrana basal. Durante el embarazo, las glándulas comienzan a proliferar. Este puede considerarse un proceso doble en el cual los conductos proliferan y los alvéolos se originan a partir de los conductos.

A, adipocitos
CT(D), tejido conjuntivo denso
CT(L), tejido conjuntivo laxo
D, conductos
P, plasmocitos
L, linfocitos
TDLU, unidad lobulillar de conducto terminal
M, células mioepiteliales

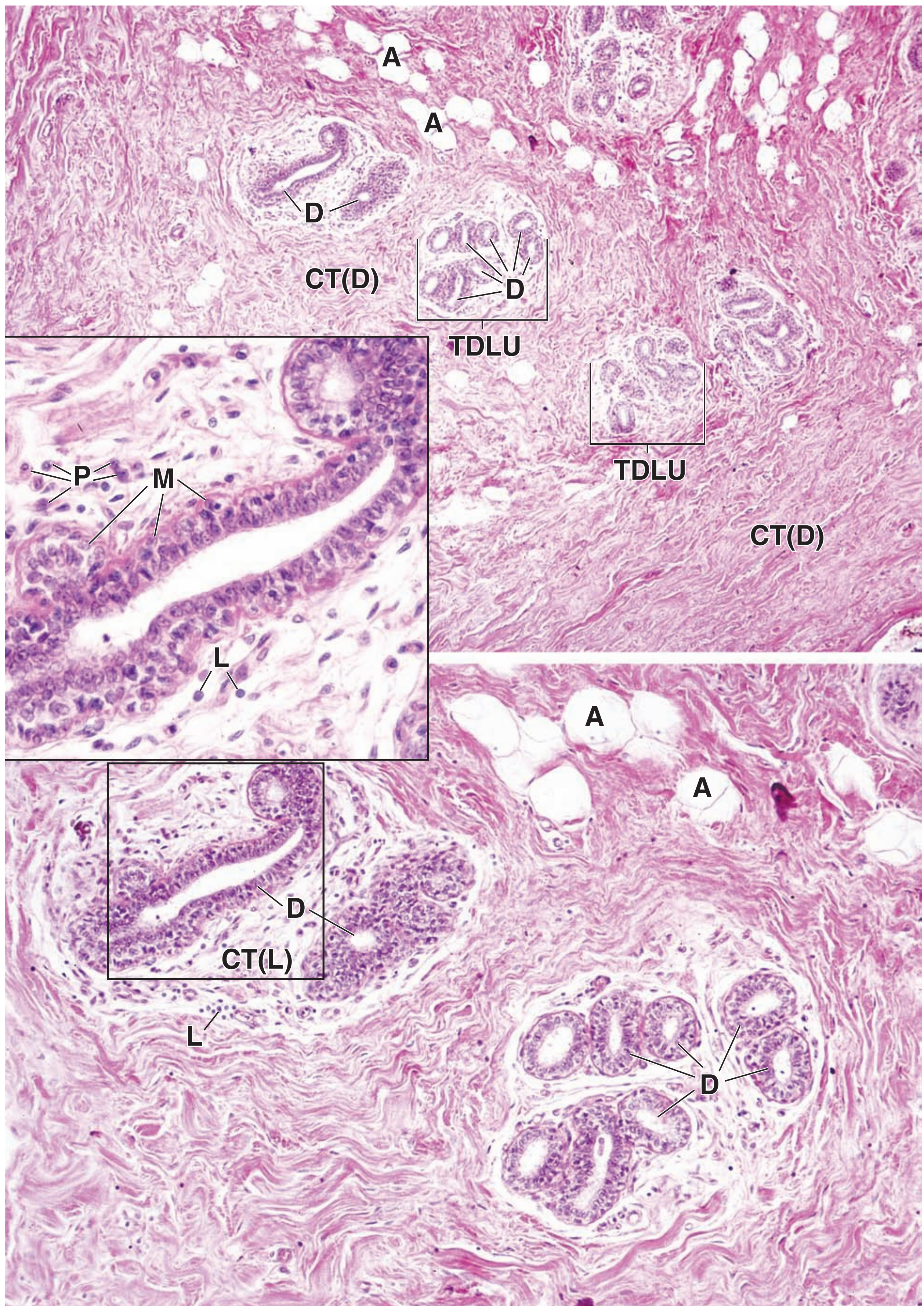
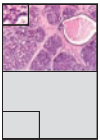

A
A
D
CT(D)
D
TDLU
TDLU
CT(D)
P
M
L
A
A
D
CT(L)
L
D

LÁMINA 103 Glándula mamaria, en etapa proliferativa avanzada y en la lactación

Las glándulas mamarias sufren una serie de cambios durante el embarazo que las preparan para la lactación. Los linfocitos y los plasmocitos infiltran el tejido conjuntivo laxo a medida que se desarrolla el tejido glandular. Conforme las células de la porción glandular proliferan por división mitótica, los conductos se ramifican y en sus extremos de crecimiento comienzan a desarrollarse los alvéolos. El desarrollo alveolar se torna muy prominente en las últimas etapas del embarazo cuando en los alvéolos se acumula el producto de secreción. Al mismo tiempo, los linfocitos y los plasmocitos se tornan prominentes en el tejido conjuntivo laxo de los lobulillos en desarrollo. Las células mioepiteliales proliferan entre la base de las células epiteliales y la lámina basal tanto en la porción alveolar como en los conductos de las glándulas. Son muy prominentes en los conductos de calibre mayor.

En la producción de leche participan los mecanismos de **secreción merocrina** y **apocrina**. El componente proteico se sintetiza, se concentra y se secreta por exocitosis en la forma típica en que se secretan las proteínas. El componente lipídico comienza en la forma de gotitas en el citoplasma que confluyen en inclusiones más grandes en el citoplasma apical de las células alveolares y hacen que la membrana plasmática apical sobresalga en la luz alveolar. Las inclusiones están rodeadas por una capa delgada de citoplasma y están envueltas en membrana plasmática al ser liberadas.

La secreción inicial en los primeros días después del parto se denomina **calostro**. Esta preleche es una secreción alcalina con un mayor contenido proteico, de vitamina A, de sodio y de cloro que la leche y un menor contenido de lípidos, de hidratos de carbono y de potasio. El calostro contiene cantidades considerables de anticuerpos que proporcionan inmunidad pasiva contra muchos antígenos al neonato. Los anticuerpos son producidos por los plasmocitos en la estroma mamaria y son transportados a través de las células glandulares, de forma similar a la de la IgA secretora en las glándulas salivales y el intestino. Pocos días después del parto, la secreción de calostro cesa y se produce la leche que tiene abundancia de lípidos.



Glándula mamaria, etapa proliferativa avanzada, ser humano, H&E, 90 ×; recuadro 560 ×.

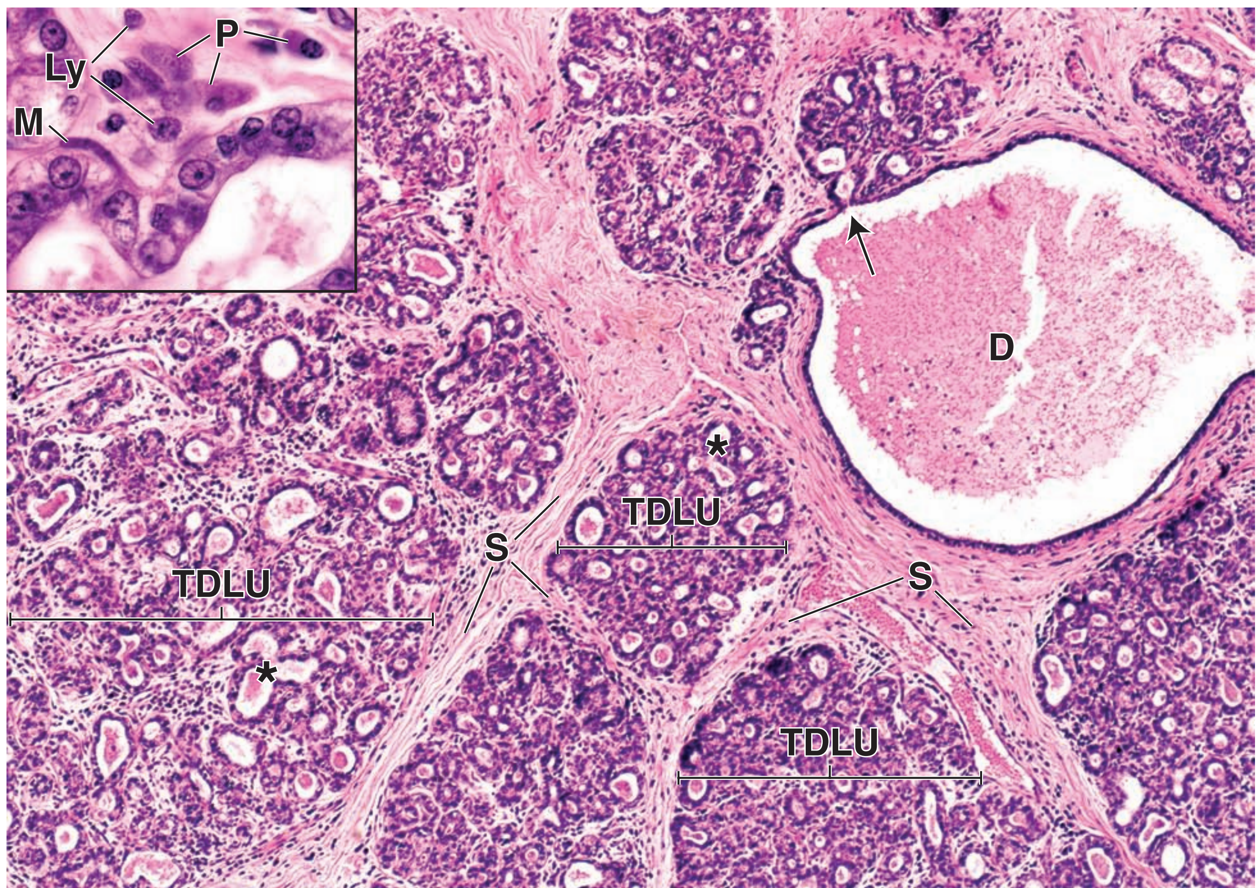
Mientras el desarrollo de los elementos del conducto en la glándula mamaria ocurre durante la **etapa proliferativa temprana**, el desarrollo de los elementos alveolares se torna conspicuo en la etapa proliferativa avanzada. Esta fotomicrografía muestra las **unidades lobulillares de conducto terminal (TDLU)** en la etapa proliferativa avanzada. Las unidades lobulillares están separadas por un **angosto tabique de tejido conjuntivo** *(S)* denso. El tejido conjuntivo dentro de la unidad lobulillar es un tejido conjuntivo laxo típico que ahora es más celular, y contiene sobre todo plasmocitos y linfocitos. Los alvéolos están bien desarrollados y muchos contienen producto de secreción precipitado. Cada uno de los alvéolos está unido a un conducto, aunque la relación puede ser difícil de identificar. El epitelio de los conductos intralobulillares es similar en apariencia al epitelio alveolar. Las células de ambos componentes son secretoras. Los alvéolos, al igual que los conductos intralobulillares, están compuestos por una capa simple de células epiteliales cúbicas. Con frecuencia, se ve alguna región en la cual varios alvéolos parece que confluyen (*asteriscos*). Estas siluetas corresponden a unidades alveolares que desembocan en un conducto. Los **conductos interlobulillares** *(D)* se identifican con facilidad ya que están rodeados por tejido conjuntivo denso. En un caso, puede observarse un conducto intralobulillar que desemboca en un conducto interlobulillar (*flecha*). El *recuadro* muestra el epitelio secretor con mucho más aumento. Nótese que es un epitelio cilíndrico simple. En la base del epitelio se ve el núcleo de una **célula mioepitelial** *(M)*. En general, estas células son difíciles de reconocer. También, como ya se mencionó, en el tejido conjuntivo del lobulillo hay abundantes plasmocitos *(P)* y linfocitos *(Ly)*.

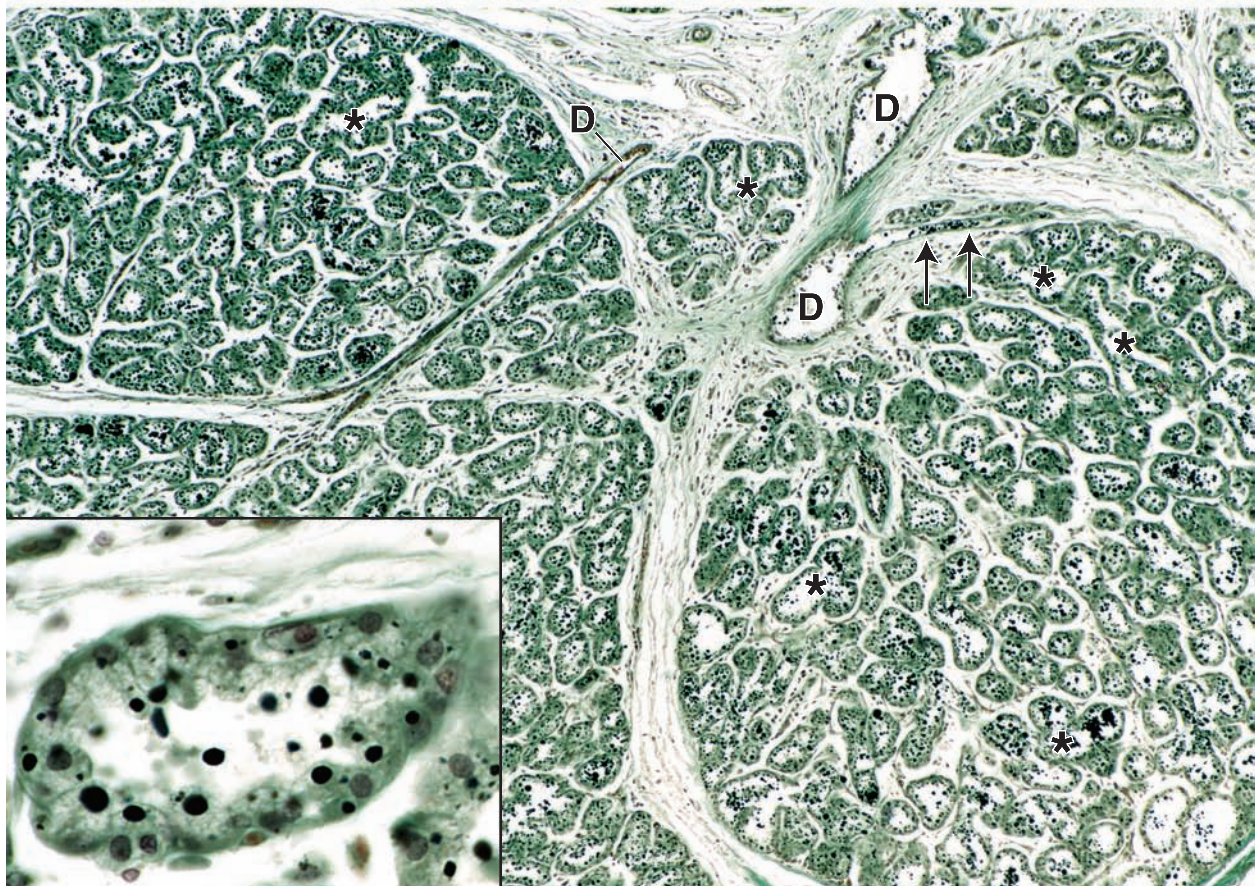


Glándula mamaria, en la lactación, ser humano, verde de metilo-osmio, 90 ×; recuadro 700 ×.

La muestra que se observa aquí pertenece a una **glándula mamaria en lactación**. En apariencia, es similar a la glándula en el estado proliferativo avanzado pero se diferencia principalmente porque los alvéolos son más uniformes en apariencia y su luz es más grande. Al igual que en la etapa proliferativa avanzada, se pueden observar varios alvéolos que confluyen (*asteriscos*). El osmio utilizado con fines tintoriales en esta muestra tiñe el componente lipídico de la secreción. El *recuadro* permite ver las inclusiones lipídicas dentro del citoplasma epitelial así como el lípido que se ha secretado en la luz del alvéolo. El lípido aparece primero como pequeñas inclusiones dentro de las células epiteliales. Estas inclusiones se tornan más grandes y finalmente son secretadas en la luz alveolar junto con las proteínas de la leche. Las proteínas de la leche están contenidas en vesículas pequeñas en la porción apical de la célula pero no son visibles con el microscopio óptico. Se secretan por exocitosis. En cambio, las inclusiones lipídicas son grandes y están rodeadas por la membrana celular apical al desprenderse hacia la luz. Por lo tanto, esta es una secreción apocrina. Se señalan varios **conductos interlobulillares** *(D)*. Uno de estos conductos muestra una pequeña ramificación, un conducto intralobulillar terminal (*flechas*) que se une al conducto interlobulillar.

D, conducto interlobulillar
Ly, linfocito
M, célula mioepitelial
P, plasmocito
S, tabique de tejido conjuntivo
TDLU, unidad lobulillar de conducto terminal
flechas, desembocadura de un conducto intralobulillar en un conducto interlobulillar
asteriscos, sitios de confluencia alveolar.


Ly
P
M
D
TDLU
TDLU
TDLU
S
S
*
*


D
D
D
*
*
*
*
*
*

This page intentionally left blank.

24

El ojo



GENERALIDADES DEL OJO

El **ojo** es un órgano sensorial complejo que provee el sentido de la vista. En muchos aspectos, el ojo es similar a una cámara digital. Al igual que el sistema óptico de una cámara, la córnea y el cristalino del ojo capturan y enfocan la luz en forma automática. El iris también ajusta automáticamente el ojo a las diferencias de iluminación de los campos visuales. En muchos aspectos, el sistema óptico del ojo es mucho más elaborado y complejo que una cámara. Por ejemplo, el ojo tiene la capacidad de seguir el desplazamiento de objetos en movimiento mediante movimientos oculares coordinados. El ojo también puede proteger, mantener, autorreparar y limpiar su sistema óptico transparente. El detector luminoso en una cámara digital, que se conoce como *dispositivo acoplado a carga* (CCD), consta de fotodiodos muy juntos que capturan, reúnen y convierten la imagen luminosa en una serie de impulsos eléctricos. Del mismo modo, las **células fotorreceptoras** en la **retina** del ojo detectan la intensidad y el color de la luz (longitudes de onda de la luz visible que son reflejadas por diferentes objetos) y codifican estos parámetros en impulsos eléctricos para su transmisión al cerebro a través del **nervio óptico**. La retina tiene otras capacidades más allá de las de un CCD: puede extraer y modificar impulsos específicos de la imagen visual antes de enviarlos al sistema nervioso central (SNC).

Dado que los ojos son órganos pares, envían al cerebro dos imágenes levemente diferentes y superpuestas (campos visuales). El cerebro se puede comparar con un ordenador que procesa las imágenes un poco diferentes de cada ojo, las separa en capas y las proyecta hacia la corteza visual primaria situada en los lóbulos occipitales. Mecanismos nerviosos complejos coordinan los movimientos oculares, lo que nos permite percibir profundidad y distancia para lograr una imagen tridimensional. Por lo tanto, la forma en que percibimos el mundo que nos rodea depende en gran medida de los impulsos procesados dentro de la retina y del análisis e interpretación de estos impulsos por el SNC.



ESTRUCTURA GENERAL DEL OJO

El ojo mide alrededor de 25 mm de diámetro. Está sostenido dentro de la cavidad orbitaria ósea por seis músculos extrínsecos que controlan su movimiento. Una capa gruesa de tejido adiposo lo rodea parcialmente y lo amortigua mientras se mueve dentro de la órbita. Los músculos extraoculares están coordinados de manera que los ojos se muevan simétricamente alrededor de sus propios ejes centrales.

Capas del globo ocular

La pared del globo ocular está compuesta por tres capas o túnicas concéntricas.

El globo ocular posee **tres cubiertas estructurales** (fig. 24-1):

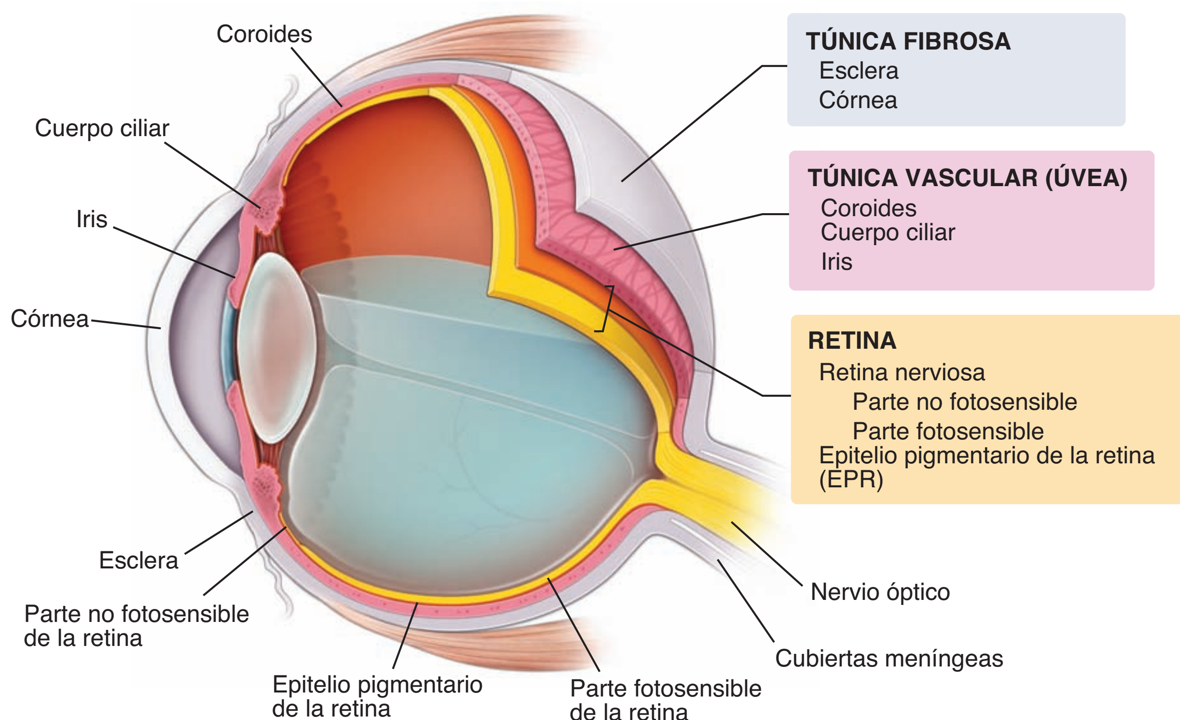


FIGURA 24-1 ▲ Diagrama esquemático de las túnicas del globo ocular. La pared del globo ocular está organizada en tres capas concéntricas separadas: una capa fibrosa externa de sostén, la capa esclerocorneal; una capa vascular media o úvea y una capa interna que consiste en la retina. Debe tenerse en cuenta que la retina tiene dos capas: la retina nerviosa (*amarilla*) y un epitelio pigmentario de la retina (*naranja*). Las partes fotosensibles y no fotosensibles de la retina nerviosa ocupan diferentes regiones del globo ocular. La parte fotosensible de la retina se encuentra en la parte posterior del ojo y termina en la parte anterior a lo largo de la ora serrata. La parte no fotosensible de la retina se encuentra anterior a la ora serrata y recubre la cara interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris. El cuerpo vítreo (*eliminado parcialmente*) ocupa un espacio considerable en el globo ocular.

- **Túnica fibrosa** (**esclerocórnea**), es la capa más externa; incluye la **esclera**, que es la porción blanca y la **córnea**, que es la porción transparente.
- **Túnica vascular**, que es la capa media también llamada **úvea** y comprende la **coroides** y la estroma del **cuerpo ciliar** y del **iris**.
- **Retina**, que es la capa más interna y comprende un epitelio pigmentario externo, una retina nerviosa interna y el epitelio del cuerpo ciliar y del iris. La retina nerviosa está en continuidad con el sistema nervioso central a través del **nervio óptico**.

La túnica fibrosa consiste en la córnea transparente y la esclera blanca y opaca.

La **córnea** ocupa la sexta parte anterior del globo ocular (v. fig. 24-1). En esta región, que puede compararse con una ventana, la superficie del ojo describe una prominencia o convexidad. La córnea está en continuidad con la esclera (*gr. skleros,* duro). La esclera está compuesta por tejido conjuntivo denso fibroso que provee puntos de fijación para los músculos extrínsecos del ojo. La esclera constituye el “blanco” del ojo. En los niños, tiene un tinte ligeramente azulado debido a su delgadez; en los ancianos, es de color amarillento por la acumulación de lipofuscina en sus células de la estroma. La túnica fibrosa rodea las dos túnicas interiores, salvo donde es perforada por el nervio óptico.

La úvea consiste principalmente en la coroides, la capa vascular que provee las sustancias nutritivas de la retina.

Los vasos sanguíneos y el pigmento melánico le imparten a la **coroides** un intenso color pardo oscuro. El pigmento absorbe y dispersa la luz reflejada para minimizar el brillo dentro del ojo. La coroides contiene muchos plexos venosos y estratos capilares y está adherida con firmeza a la retina (v. fig. 24-1). El borde anterior de la úvea continúa hacia delante, donde forma la estroma del cuerpo **ciliar** y del **iris**.

El **cuerpo ciliar** es un engrosamiento anular que se extiende hacia el interior del ojo a la altura del límite esclerocorneal. Dentro del cuerpo ciliar está el **músculo ciliar**, un músculo liso que es responsable de la **acomodación del cristalino**. La contracción del músculo ciliar cambia la forma del cristalino para permitir que los rayos luminosos provenientes de diferentes distancias tengan su foco sobre la retina.

El **iris** es un diafragma contráctil que se extiende sobre la superficie anterior del cristalino. También contiene músculo liso y células con pigmento (melanina) que están dispersas en el tejido conjuntivo. La **pupila** es el orificio circular central del iris. Aparece negra porque lo que se ve a través del cristalino es la región posterior del ojo, que está muy pigmentada. En el proceso de **adaptación**, la pupila cambia de tamaño para controlar la cantidad de luz que atraviesa el cristalino para alcanzar la retina.

La retina tiene dos componentes: la retina nerviosa y el epitelio pigmentario.

La **retina** es una capa fina y delicada (v. fig. 24-1c) que tiene dos componentes:

- **Retina nerviosa**, que es la capa interna que contiene receptores fotosensibles y redes neuronales complejas.
- **Epitelio pigmentario de la retina (EPR)**, que es la capa externa compuesta por un epitelio simple cúbico cuyas células poseen melanina.

Por fuera, la retina está apoyada sobre la coroides; por dentro, está asociada con el cuerpo vítreo. La retina nerviosa consiste, en gran parte, en **células fotorreceptoras**, llamadas **bastones** y **conos** de la retina e interneuronas. La información visual codificada por los bastones y los conos se envía al cerebro a través de impulsos transmitidos por el nervio óptico.

Compartimentos intraoculares

Las capas del globo ocular y el cristalino forman los límites de las tres cámaras del ojo.

Las cámaras del ojo son las siguientes.

- **Cámara anterior**, el espacio que hay entre la córnea y el iris.
- **Cámara posterior**, el espacio que hay entre la superficie posterior del iris y la superficie anterior del cristalino.
- **Cámara vítrea**, el espacio que hay entre la superficie posterior del cristalino y la retina nerviosa (fig. 24-2). La córnea, las cámaras anterior y posterior y su contenido, constituyen el segmento anterior del ojo. La cámara vítrea, la retina visual, el EPR, la parte posterior de la esclera y la úvea constituyen el segmento posterior.

Los medios ópticos de difracción modifican el trayecto de los rayos luminosos para enfocarlos sobre la retina.

A medida que atraviesan los componentes del ojo, los rayos luminosos se refractan. La refracción enfoca estos rayos sobre las células fotorreceptoras de la retina. Cuatro componentes transparentes del globo ocular, los llamados **medios ópticos de difracción (o aparato dióptrico)**, alteran el trayecto de los rayos luminosos:

- **Córnea**, que es la ventana en la superficie anterior del ojo.
- **Humor acuoso**, que es el líquido que hay entre las cámaras anterior y posterior.
- **Cristalino**, que es una estructura biconvexa transparente suspendida de la superficie interna del cuerpo ciliar por un anillo de fibras radiales llamado **zónula de Zinn**.
- **Cuerpo vítreo**, que está compuesto por una sustancia gelatinosa transparente que llena la cámara vítrea. Actúa como un "amortiguador" que protege la frágil retina durante los movimientos oculares rápidos y contribuye a mantener la forma del ojo. Casi el 99 % del cuerpo vítreo es agua con proteínas solubles, hialuronano, glucoproteínas, fibrillas colágenas muy dispersas y vestigios de otras proteínas insolubles. El componente líquido del cuerpo vítreo se denomina **humor vítreo**.

La **córnea** es el principal elemento de refracción del ojo. Tiene un índice de refracción de 1,376 (el aire es de 1,0). El segundo en importancia para la córnea, en lo que se refiere a la refracción, es el cristalino. Debido a su elasticidad, la forma del **cristalino** puede sufrir cambios leves en respuesta a la tensión del músculo ciliar. Estos cambios son importantes en la **acomodación** para el enfoque adecuado de los objetos cercanos. El humor acuoso y el cuerpo vítreo sólo desempeñan papeles menores en la refracción. Sin embargo, el humor acuoso cumple una función importante en el suministro de sustancias nutritivas a dos estructuras avasculares, el cristalino y la córnea. Además de transmitir la luz, el cuerpo vítreo ayuda a mantener la posición del cristalino y contribuye a conservar la retina nerviosa en contacto con el EPR.

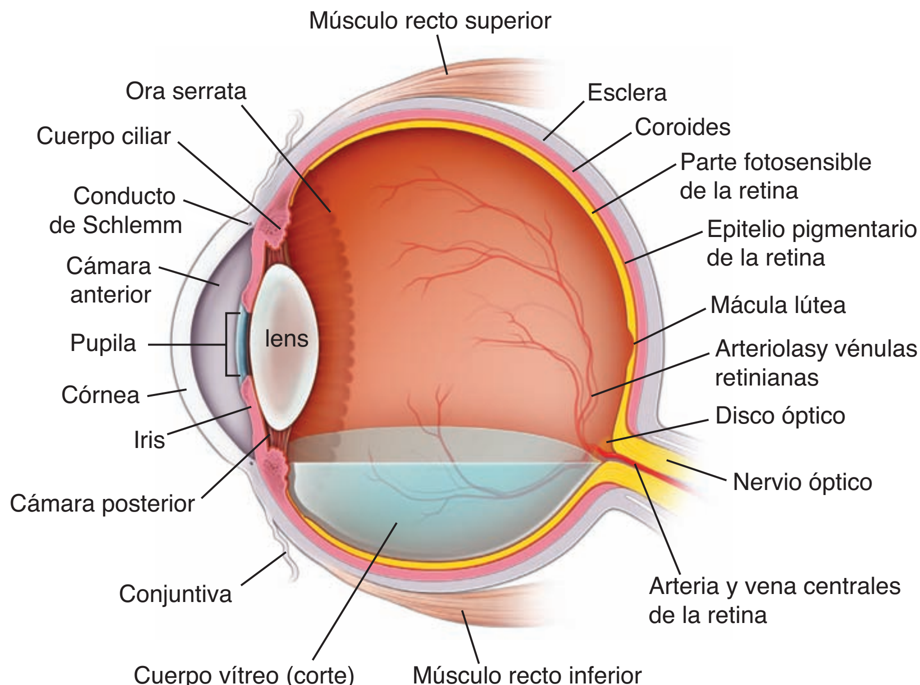


FIGURA 24-2 ▲ Diagrama esquemático de las estructuras internas del ojo humano. Este diagrama muestra la relación entre las capas del globo ocular y las estructuras internas. El cristalino está suspendido entre los bordes del cuerpo ciliar. Debe notarse la cámara posterior del ojo, que es un espacio estrecho entre la superficie anterior del cristalino y la superficie posterior del iris. Se comunica a través de la pupila con la cámara anterior más grande que está rodeada por el iris y la córnea. Estos espacios se llenan con el humor acuoso producido por el cuerpo ciliar. La gran cavidad posterior al cristalino, la cámara vítrea, se llena mediante la sustancia tipo gelatinosa transparente llamada cuerpo vítreo. En esta figura, la mayor parte del cuerpo vítreo se ha eliminado para ilustrar la distribución de los vasos de la retina central en la superficie de la retina. También se muestran las otras capas del globo ocular y la unión de dos de los músculos extraoculares a la esclera.

Desarrollo embrionario del ojo

Para comprender las relaciones estructurales y funcionales poco habituales que tiene el ojo, es útil estudiar cómo se forma en el embrión.

Los tejidos oculares derivan del neuroectodermo, del ectodermo de revestimiento y del mesodermo.

En el día 22 del desarrollo humano, los **ojos** son visibles como depresiones poco profundas, los llamados **surcos** o **ranuras** ópticas, en los pliegues neurales a la altura del extremo craneal del embrión. Cuando se cierra el tubo neural, estos surcos pares se evaginan para formar las llamadas **vesículas ópticas** (fig. 24-3a). A medida que cada vesícula óptica crece lateralmente, la conexión con el prosencéfalo se adelgaza y forma un pedículo óptico mientras que el ectodermo de revestimiento suprayacente aumenta de espesor para formar la **placoda del cristalino**. A estos fenómenos les sigue la invaginación concomitante de las vesículas ópticas y las placodas del cristalino. La invaginación de la vesícula óptica determina que aparezca una estructura de dos capas con forma de copa llamada **cúpula óptica** (fig. 24-3b). La capa interna se convierte en la **retina nerviosa**. La capa externa se convierte en el EPR. El mesénquima que rodea la copa óptica da lugar a la **esclera**.

La invaginación de la región central de cada **placoda del cristalino** produce las **vesículas del cristalino**. En la quinta semana del desarrollo, la vesícula del cristalino se separa del ectodermo de revestimiento y queda ubicada en la boca de la cúpula óptica. Después de que la vesícula del cristalino se desprende del ectodermo superficial, este mismo sitio vuelve a aumentar de espesor para formar el epitelio corneal. Entonces, las **células mesenquimatosas** de la periferia dan origen al endotelio y a la **estroma corneal**.

Los surcos que contienen vasos sanguíneos derivados del mesénquima, se desarrollan a lo largo de la superficie inferior de cada cúpula y pedículo óptico. Este surco, conocido como **fisura coroidea**, permite que la arteria hialoidea llegue a la cámara interior del ojo. Esta arteria y sus ramas irrigan la cámara interior de la cúpula óptica, la vesícula del cristalino y el mesénquima dentro de la cúpula óptica. La sangre abandona estas estructuras a través de la vena hialoidea. Las porciones distales de los vasos hialoideos se degeneran, pero los segmentos proximales perduran como **arteria** y **vena centrales de la retina**. Hacia el final de la séptima semana, los bordes de la fisura coroidea se fusionan y sobre la vesícula del cristalino se forma un orificio redondeado, la futura pupila.

La **capa externa de la cúpula óptica** forma una sola capa de células pigmentadas (fig. 24-3c). La pigmentación comienza hacia el final de la quinta semana. La **capa interna** sufre una diferenciación compleja que la transforma en nueve capas de la retina nerviosa. Las células fotorreceptoras (conos y bastones), así como las células bipolares, amacrinas y ganglionares y las fibras nerviosas ya aparecen en el séptimo mes. La depresión macular comienza a desarrollarse durante el octavo mes y no se completa hasta unos 6 meses después del nacimiento.

Durante el tercer mes, el crecimiento de la cúpula óptica origina el cuerpo ciliar y el futuro iris, que forma un epitelio biestratificado por delante del cristalino. El mesodermo situado por fuera de esta región, se convierte en la estroma del cuerpo ciliar y del iris. Ambas capas epiteliales del iris se pigmentan. Sin embargo, en el cuerpo ciliar, sólo la capa externa está pigmentada. Al nacer, el iris es de color azul claro en las personas de piel clara, debido a que no suele haber pigmentación. Los músculos del esfínter de la pupila y dilatador de la pupila se desarrollan durante el sexto mes como derivados del neuroectodermo de la capa externa de la cúpula óptica.

En la tabla 24-1 se reseñan los orígenes embrionarios de las estructuras oculares individuales.

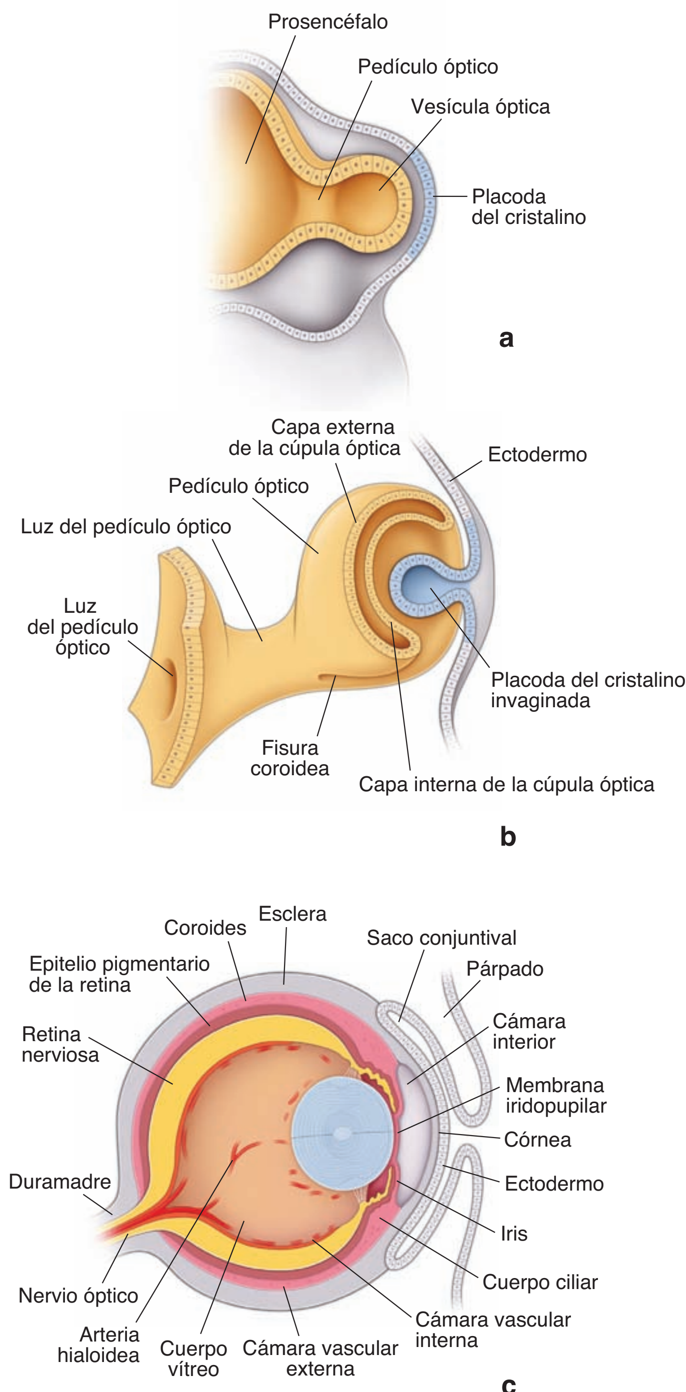
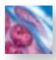


FIGURA 24-3 ▲ Diagramas esquemáticos que ilustran el desarrollo embrionario del globo ocular. a. Prosencéfalo y vesículas ópticas en desarrollo como se ven en un embrión de 4 mm. **b.** Cúpula óptica bilaminar y vesícula del cristalino en proceso de invaginación en un embrión de 7,5 mm. El pedículo óptico une el ojo en desarrollo al cerebro. **c.** El ojo como se ve en un feto de 15 semanas. Se establecen todas las capas oculares y la arteria hialoide atraviesa el cuerpo vítreo desde el disco óptico hasta la superficie posterior del cristalino.



ESTRUCTURA MICROSCÓPICA DEL OJO

Túnica fibrosa (esclerocórnea)

La córnea está compuesta por cinco estratos: tres capas celulares y dos capas no celulares.

La **córnea** transparente (v. fig. 24-1 y 24-2) tiene sólo 0,5 mm de espesor en su centro y cerca de 1 mm en su periferia. Se compone de tres capas celulares que son de aspecto y origen distintos. Estas capas están separadas por dos membranas importantes que aparecen homogéneas cuando se miran con el microscopio óptico. Por lo tanto, las **cinco capas de la córnea** que se ven en un corte transversal son las siguientes:

- **Epitelio corneal**
- **Membrana de Bowman** (membrana basal anterior)
- **Estroma corneal**
- **Membrana de Descemet** (membrana basal posterior)
- **Endotelio corneal**

El epitelio anterior de la córnea es un epitelio plano estratificado sin estrato córneo.

El **epitelio corneal** (fig. 24-4) corresponde al **epitelio plano estratificado sin estrato córneo**, que consiste en unas cinco capas de células y mide alrededor de 50 μm de espesor medio. Se continúa con el epitelio conjuntival que tapiza la esclera contigua.

Las células epiteliales se adhieren a las células vecinas a través de los desmosomas que están presentes en cortas evaginaciones interdigitadas. Al igual que en otros epitelios estratificados, como el de la piel, las células proliferan desde un estrato basal y se aplanan conforme alcanzan la superficie. Las células basales son cilíndricas bajas con núcleos redondeados u ovoides; las células de la superficie adquieren una forma escamosa o discoide y sus núcleos son aplananados y picnóticos (v. fig. 24-4b). A medida que las células migran hacia la superficie, los orgánulos citoplasmáticos desaparecen en forma gradual, lo que indica una disminución progresiva de la actividad metabólica. El epitelio de la córnea tiene una capacidad regenerativa notable con un tiempo de recambio de unos 7 días.

Las verdaderas células madre del epitelio corneal residen en el **limbo esclerocorneal**, que es el límite entre la córnea y la esclerótica. El microambiente del limbo es importante para mantener la población de **células madre corneolimbales** que también actúan como una “barrera” contra las células epiteliales conjuntivales y normalmente impiden su migración sobre la superficie de la córnea. Las células madre corneolimbales pueden estar agotadas parcial o totalmente por una enfermedad o lesión extensa, lo cual produce alteraciones de la superficie corneal que conducen a la **conjuntivalización** de la córnea, un fenómeno que se caracteriza por vascularización, aparición de las células caliciformes y un epitelio irregular e inestable. Estos cambios producen molestias oculares y disminución de la visión. Las lesiones menores de la superficie corneal se curan con rapidez por inducción de la proliferación de células madre y su migración desde el limbo esclerocorneal para reparar el daño.

La gran cantidad de terminaciones nerviosas libres en el epitelio corneal le imparten una sensibilidad extrema al tacto. La estimulación de estos nervios (p. ej., por cuerpos extraños pequeños) provoca parpadeo, secreción de lágrimas y, a veces, dolor intenso. Las microvellosidades presentes en las células epiteliales superficiales ayudan a retener una película humectante sobre toda la superficie corneal. Si la superficie se reseca, la córnea puede ulcerarse.

El ADN de las células epiteliales de la córnea está protegido de la luz UV nociva por la acción de la ferritina nuclear.

A pesar de la constante exposición del epitelio corneal a la luz UV, el cáncer de este tejido es muy infrecuente. A diferencia de la epidermis, que también está expuesta a la luz UV, en el epitelio corneal no hay melanina como mecanismo de defensa. La presencia de melanina en la córnea disminuiría la transmisión de luz. En cambio, no hace mucho se ha demostrado que los núcleos de las células epiteliales corneales contienen **ferritina**, una proteína que almacena hierro. Estudios experimentales con córneas de aves han mostrado que la **ferritina nuclear**

TABLA 24-1 Origen embrionario de las estructuras oculares individuales

Origen	Derivados
Ectodermo de revestimiento	Cristalino Epitelio anterior de la córnea, conjuntiva y glándula lagrimal con su sistema de drenaje
Neuroectodermo	Cuerpo vítreo (derivado en parte del neuroectodermo de la cúpula óptica y en parte del mesénquima) Epitelio de la retina, del iris y del cuerpo ciliar Músculos esfínter y dilatador de la pupila Nervio óptico
Mesodermo	Esclera Estroma de la córnea, del cuerpo ciliar, del iris y de la coroides Músculos extrínsecos del ojo Párpados (excepto epitelio y conjuntiva) Sistema hialoideo (la mayor parte del cual se degenera antes del nacimiento) Cubiertas del nervio óptico Tejido conjuntivo y vasos sanguíneos del ojo, órbita ósea y cuerpo vítreo

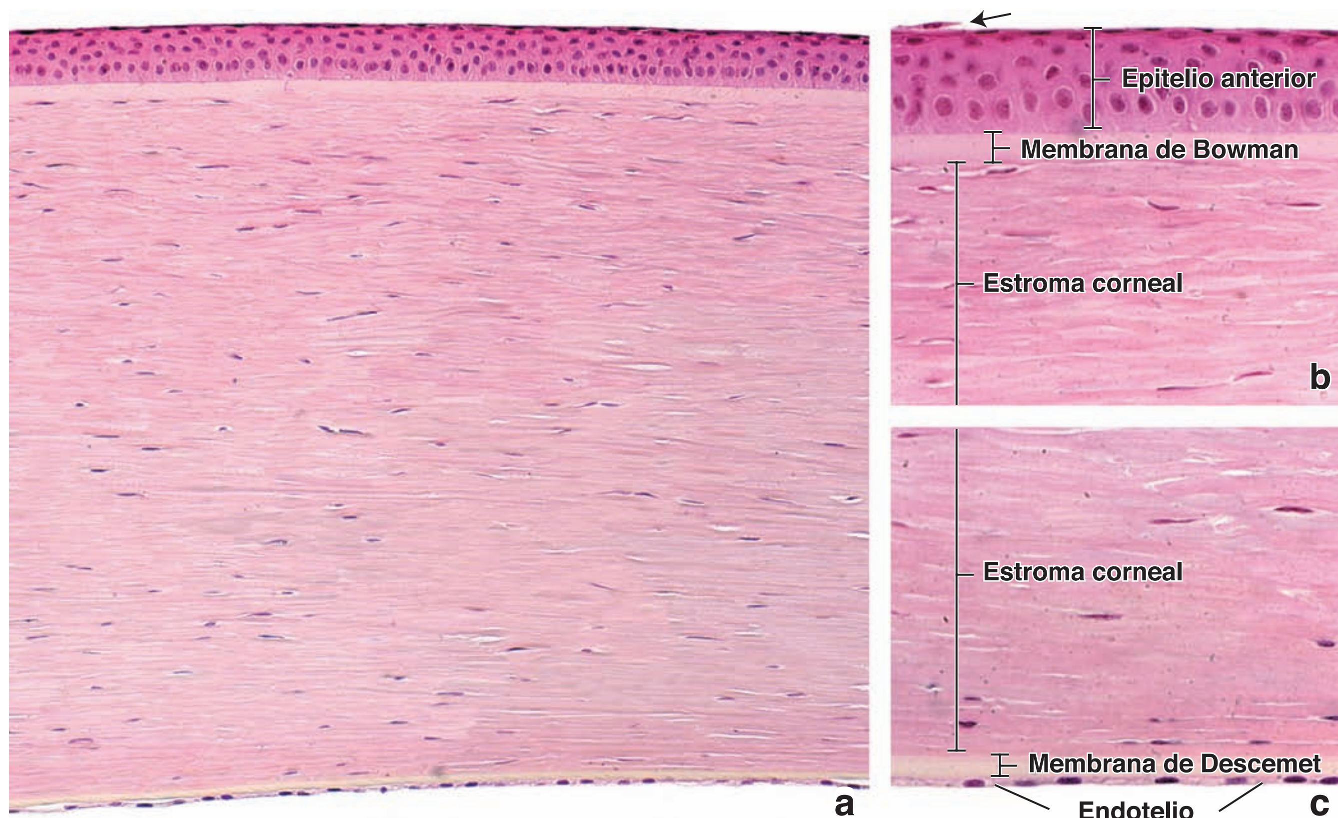


FIGURA 24-4 ▲ Fotomicrografía de la cornea. a. En esta fotomicrografía de un corte a través de todo el espesor de la córnea, se ve la estroma corneal y las dos superficies de la córnea cubiertas por diferentes tipos de epitelios. La estroma corneal no contiene vasos sanguíneos ni linfáticos. 140 ×. **b.** Más aumento de la superficie anterior de la córnea que muestra la estroma cubierta por un epitelio estratificado plano (corneal). Las células basales apoyadas sobre la membrana de Bowman, que es una capa condensada homogénea de estroma corneal, son cilíndricas bajas en contraste con las células superficiales aplanadas. Debe notarse que una de las células superficiales está en proceso de exfoliación (*flecha*). 280 ×. **c.** Fotomicrografía con más aumento de la superficie posterior de la córnea cubierta por un epitelio simple plano (endotelio corneal). Estas células están en contacto directo con el humor acuoso de la cámara anterior del ojo. Debe observarse la membrana de Descemet (lámina basal) muy gruesa de las células endoteliales de la córnea. 280 ×.

protege el ADN de las células epiteliales de la córnea de la lesión de los radicales libres causada por exposición a la luz UV.

La membrana de Bowman es una capa de aspecto homogéneo sobre la que está apoyado el epitelio anterior de la córnea.

La **membrana de Bowman** (membrana basal anterior) es una lámina homogénea, apenas fibrilar que mide unos 8 μm a 10 μm de espesor. Se encuentra entre el epitelio corneal y la estroma corneal subyacente y termina abruptamente en el limbo esclerocorneal. Las fibrillas colágenas de la membrana de Bowman tienen un diámetro de unos 18 μm y están orientadas al azar. La membrana de Bowman le imparte cierta resistencia a la córnea, pero lo más importante es que actúa como una barrera contra la diseminación de infecciones. No se regenera. Por lo tanto, si está lesionada, se forma una cicatriz opaca que puede afectar la visión. Además, las alteraciones de la membrana de Bowman se asocian con **erosiones corneales recidivantes**.

La estroma corneal constituye el 90 % de todo el espesor de la córnea.

La **estroma corneal**, también llamada **sustancia propia**, se compone de unas 60 laminillas delgadas. Cada laminilla consta de haces paralelos de fibrillas colágenas. Entre las laminillas hay capas casi completas de fibroblastos aplanados y finos. Las fibrillas miden aproximadamente 23 μm de diámetro y hasta 1 cm de longitud. Las fibrillas colágenas en cada lámina están dispuestas más o menos perpendiculares a las de las laminillas contiguas (fig. 24-5). La sustancia fundamental contiene **proteoglucanos corneales**, que están formados por glucosaminoglucanos sulfatados, sobre todo queratán sulfato (lumicano) y condroitín sulfato, unidos de manera covalente a la proteína (decorina). El lumicano regula el armado normal de las fibrillas colágenas en la córnea y es decisivo para el desarrollo de una matriz colágena muy bien organizada.

Se cree que el espaciamiento uniforme de las fibrillas de colágeno y de las laminillas, así como la **distribución ortogonal** de las laminillas (alternancia de la dirección de las fibrillas en las capas sucesivas), es responsable de la transparencia de la córnea. Los proteoglucanos (lumicano), junto con el colágeno tipo V, regulan el diámetro y el espaciamiento preciso de las fibrillas colágenas. La tumefacción de la córnea después de la lesión en el epitelio o endotelio, interrumpe esta distribución precisa y conduce a la transparencia o a la opacidad de la córnea. Durante el proceso de curación de heridas después de una lesión en la córnea, se comprueba un aumento de la expresión del lumicano.

Normalmente, la córnea no contiene vasos sanguíneos ni pigmentos. Durante una respuesta inflamatoria que involucra la córnea, una gran cantidad de leucocitos neutrófilos y linfocitos migran desde los vasos sanguíneos del limbo esclerocorneal y penetran entre las laminillas de la estroma.

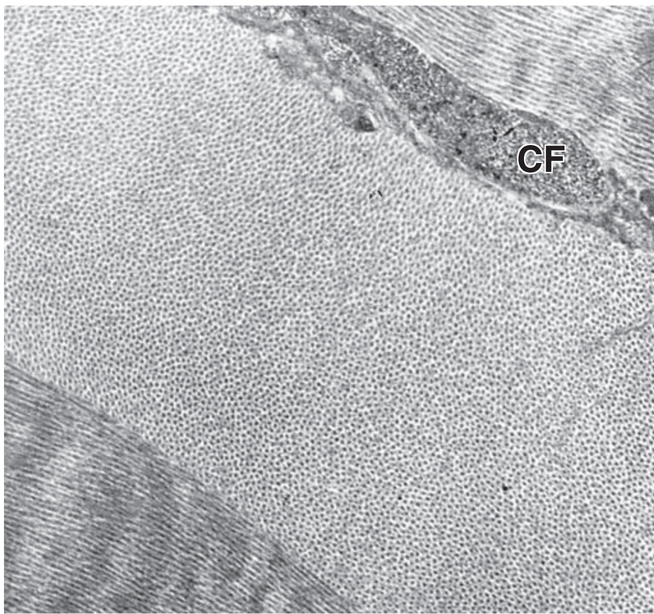


FIGURA 24-5 ▲ Fotomicrografía electrónica de la estroma corneal. Esta fotomicrografía electrónica muestra partes de tres laminillas y una porción de un fibroblasto corneal (*CF*) entre dos de ellas. Debe notarse que las fibrillas colágenas en las laminillas contiguas están orientadas perpendiculares entre sí. 16 700 ×.

La membrana de Descemet es una lámina basal muy gruesa.

La **membrana de Descemet** (membrana basal posterior) es la lámina basal de las células endoteliales de la córnea. Es intensamente PAS (ácido-peryódico reactivo de Schiff) positiva y su espesor puede alcanzar los 10 μm. La membrana de Descemet tiene un aspecto similar a un fieltro y consiste en una red entretejida de fibras y poros. Separa el endotelio corneal de la estroma corneal contigua. A diferencia de la membrana de Bowman, la membrana de Descemet se regenera con rapidez después de la lesión. Se produce en forma continua, pero se engrosa lentamente con la edad.

La membrana de Descemet se extiende periféricamente por debajo de la esclera como una malla trabecular formando el **ligamento pectíneo**. Las hebras que parten de este ligamento penetran en el músculo ciliar y en la esclera y pueden contribuir a mantener la curvatura normal de la córnea al ejercer tensión sobre la membrana de Descemet.

El endotelio corneal permite el intercambio metabólico entre la cornea y el humor acuoso.

El **endotelio corneal** es una capa simple de células aplanadas que tapiza la superficie de la córnea que limita la cámara anterior (v. fig. 24-4c). Las células están unidas por *zonulae adherentes* bien desarrolladas, *zonulae occludens* bastante permeables y desmosomas. Casi todos los intercambios metabólicos de la córnea se producen a través del endotelio. Las células endoteliales contienen muchas mitocondrias y vesículas, un extenso retículo endoplásmico rugoso (RER) y un aparato de Golgi. Tienen actividad endocítica y realizan transporte activo. En la membrana plasmática lateral hay ATPasa de Na^+/K^+.

La transparencia de la córnea necesita una regulación precisa del contenido de agua de la estroma. El daño físico o metabólico al endotelio lleva a una rápida **tumefacción de la córnea** y, si la lesión es grave, a la opacidad corneal. A la restauración de la integridad endotelial le sigue la destumefacción, si bien las córneas pueden edematizarse más allá de su capacidad de autorreparación. Esta tumefacción puede dar lugar a opacidades focales permanentes causadas por la aglomeración de las fibrillas colágenas en la córnea edematizada. Los glucosaminoglucanos sulfatados esenciales, que normalmente separan las fibras colágenas de la córnea, desaparecen de la córnea tumefacta.

El endotelio corneal tiene una capacidad proliferativa limitada. Cuando el endotelio está dañado sólo puede ser reparado por el trasplante de córnea de un donante. Estudios recientes indican que la periferia de la córnea constituye una zona de regeneración de las células endoteliales. Sin embargo, poco después del trasplante de córnea, las células endoteliales sufren inhibición por contacto al exponerse a la matriz extracelular de la membrana de Descemet. Este hallazgo de factores inhibidores liberados por la membrana de Descemet que impiden la proliferación de las células endoteliales, ha centrado parte de la investigación corneal actual en la inversión o la prevención de esta inhibición con factores de crecimiento exógenos.

La esclera es una capa opaca que está compuesta principalmente por tejido conjuntivo denso.

La **esclera** es una capa fibrosa gruesa que contiene haces colágenos aplanados que transcurren en varias direcciones y en planos paralelos a su superficie. Tanto los haces colágenos como las fibrillas que los componen son de diámetro y disposición irregular. Dispersas entre los haces de colágeno hay redes finas de fibras elásticas y una cantidad moderada de sustancia fundamental. Los fibroblastos se encuentran dispersos entre estas fibras (lámina 107, pág. 1 000).

La opacidad de la esclera, al igual que la de otros tejidos conjuntivos densos, se debe principalmente a la irregularidad de su estructura. La esclera está perforada por vasos sanguíneos, nervios y el nervio óptico (v. fig. 24-2). Su espesor es de 1 mm en la parte posterior, de 0,3 mm a 0,4 mm en el ecuador y de 0,7 mm a la altura del margen o “limbo” esclerocorneal. La esclera se divide en tres capas de límites poco definidos:

- **Lámina epiescleral (epiesclera)**, que es la capa externa de tejido conjuntivo laxo contigua al tejido adiposo periorbitario.
- **Sustancia propia**, **esclera propiamente dicha** o **cápsula de Tenon**, que es la fascia conjuntiva que reviste el globo ocular y está compuesta por una red densa de fibras colágenas gruesas.
- **Lámina supracoroides (lámina fusca)**, que corresponde a la superficie interna de la esclera, se encuentra junto a la coroides y contiene fibras colágenas más delgadas y fibras elásticas, así como fibroblastos, melanocitos, macrófagos y otras células del tejido conjuntivo.

Además, el **espacio episcleral (espacio de Tenon)** se encuentra entre la lámina episcleral y la sustancia propia de la esclera. Este espacio y el tejido adiposo periorbitario circundante permiten que el globo ocular rote libremente dentro de la órbita. Los tendones de los músculos extraoculares se insertan en la sustancia propia de la esclera.

El limbo esclerocorneal es la zona de transición entre la córnea y la esclera que contiene células madre corneolimbales.

En el **límite entre la córnea y la esclera** (fig. 24-6 y lámina 107, pág. 1 000), la membrana de Bowman termina de manera súbita. El epitelio suprayacente en este sitio aumenta de espesor desde las 5 capas de células de la córnea hasta las 10 o 12 capas de células de la conjuntiva. La superficie del limbo se compone de dos tipos distintos de células epiteliales: un tipo es el de las células conjuntivales y el otro el de las células epiteliales de la córnea. La capa basal del limbo contiene células madre corneolimbales que generan y mantienen el epitelio corneal. Estas células proliferan, se diferencian y migran hacia la superficie del limbo y después hacia el centro de la córnea para reemplazar las células epiteliales lesionadas. Este movimiento de las células en el limbo esclerocorneal también crea una barrera que impide la migración de epitelio conjuntival sobre la córnea. En este cruce, las laminillas de la córnea se vuelven irregulares, ya que se funden con los haces oblicuos de fibras colágenas de la esclera. Aquí también se produce una transición abrupta de la córnea avascular a la esclera bien vascularizada.

La región del limbo, específicamente el **ángulo iridocorneal**, contiene el aparato de drenaje del humor acuoso (fig. 24-7). En la capa de la estroma, varios conductos revestidos de endotelio que se denominan **malla trabecular** (o **espacios de Fontana**), confluyen para formar el **seno venoso de la esclera** (**conducto de Schlemm**). Este seno rodea el ojo (v. fig. 24-6 y 24-7). El humor acuoso es producido por los procesos ciliares que rodean el cristalino en la cámara posterior del ojo. El líquido pasa de la cámara posterior a la cámara anterior a través de la abertura potencial valvulada entre el iris y el cristalino. El líquido atraviesa, entonces, los orificios de la malla trabecular en la región del limbo, ya que sigue su curso para entrar en el seno venoso de la esclera. Desde aquí, troncos colectores llamados **venas acuosas** (porque transportan humor acuoso en lugar de sangre) transportan el humor acuoso hacia las venas (sangre), ubicadas en la esclera. Los cambios en el ángulo iridocorneal pueden conducir al bloqueo del drenaje del humor acuoso y causar **glaucoma** (v. cuadro 24-1). El ángulo iridocorneal puede inspeccionarse durante el examen ocular mediante el uso de un **gonioscopio**, un dispositivo óptico especial que utiliza espejos o prismas que reflejan la luz del ángulo iridocorneal en la dirección del observador. En conjunto con una lámpara de hendidura o un microscopio operativo, el oftalmólogo puede examinar esta región para detectar diversos trastornos oculares asociadas con glaucoma.

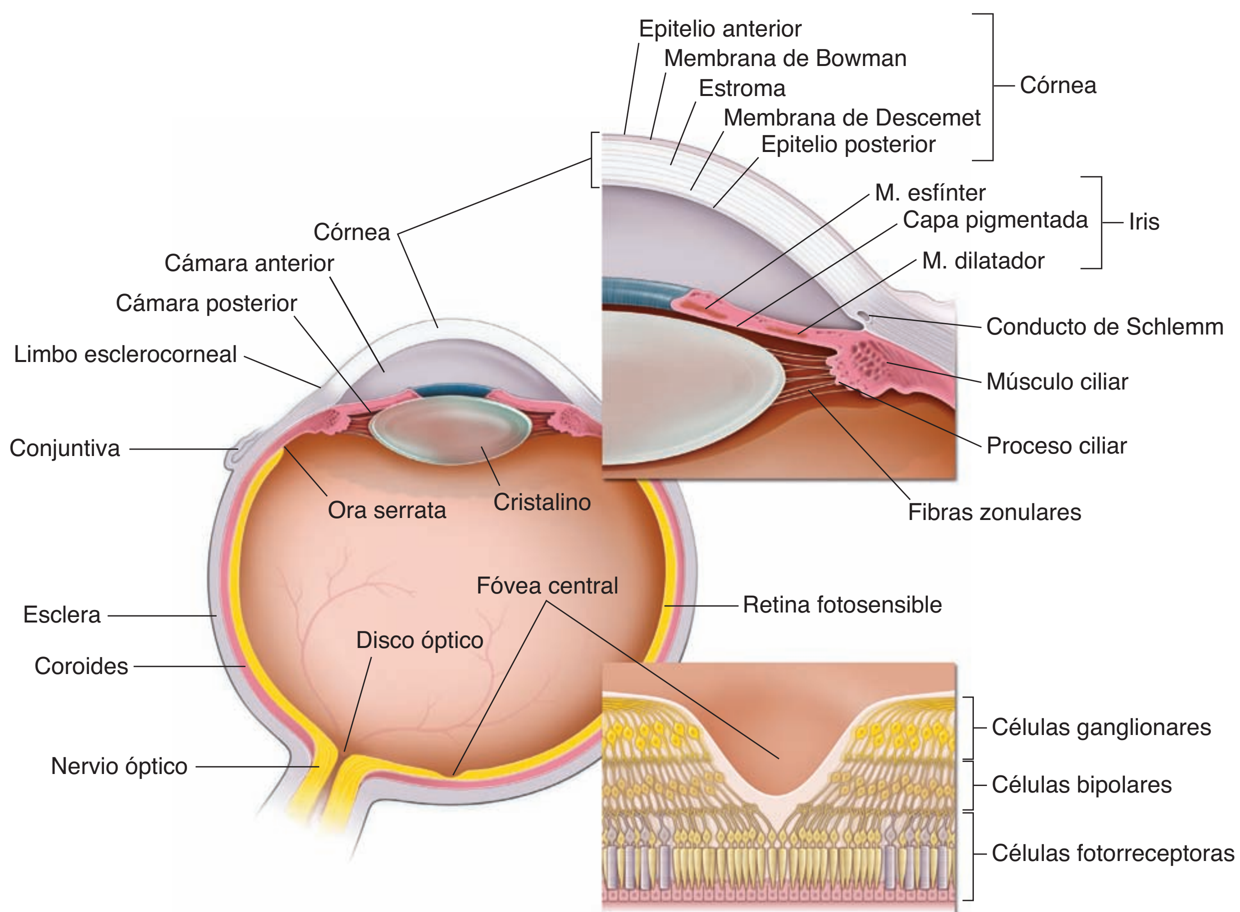


FIGURA 24-6 ▲ Diagrama esquemático de la estructura del ojo. Este diagrama muestra un corte horizontal del globo ocular con las capas de su pared señaladas en colores diferentes. **Recuadro superior**. Ampliación de las cámaras anterior y posterior para mostrar mejor los recuadros. Debe notarse la ubicación del ángulo iridocorneal y el conducto de Schlemm (seno venoso de la esclera), que drena el humor acuoso de la cámara anterior del ojo. **Recuadro inferior**. Organización típica de las células y fibras nerviosas de la fóvea central.

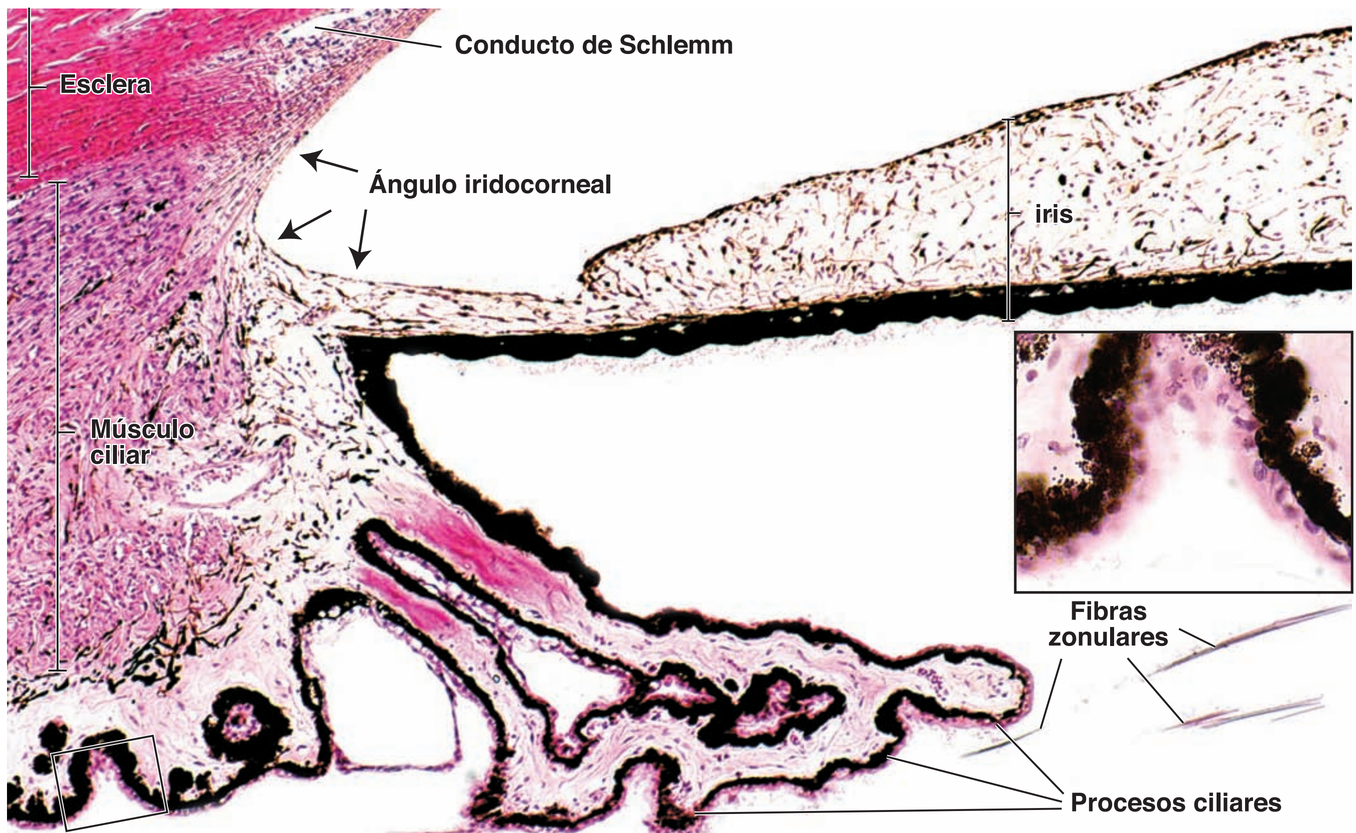


FIGURA 24-7 ▲ Fotomicrografía del cuerpo ciliar y del ángulo iridocorneal. Esta fotomicrografía del ojo humano muestra la porción anterior del cuerpo ciliar y partes del iris y de la esclera. La superficie interna del cuerpo ciliar forma sobreelevaciones con aspecto de crestas orientadas radialmente, llamadas procesos ciliares, sobre las cuales se fijan las fibras zonulares. El cuerpo ciliar contiene músculo ciliar, tejido conjuntivo con vasos sanguíneos de la túnica vascular y epitelio ciliar, que es responsable de la producción de humor acuoso. Anterior con respecto al cuerpo ciliar, entre el iris y la córnea, está el ángulo iridocorneal. El seno venoso de la esclera (conducto de Schlemm) ubicado muy cerca de este ángulo drena el humor acuoso para regular la presión intraocular. 120×. El *recuadro* que muestra el epitelio ciliar se compone de dos capas, la capa pigmentada externa y la capa no pigmentada interna. 480×.

Túnica vascular (úvea)

El iris, la porción más anterior de la túnica vascular, forma un diafragma contráctil delante del cristalino.

El iris se origina en el límite anterior del cuerpo ciliar (v. fig. 24-7) y está adherido a la esclera unos 2 mm por detrás del límite esclerocorneal. La **pupila** es el orificio central de este disco delgado. El iris es empujado levemente hacia adelante a medida que cambia su tamaño en respuesta a la intensidad de la luz. Está compuesto por una estroma de tejido conjuntivo muy vascularizado, que en su superficie posterior tiene una cubierta de células muy pigmentadas, el **epitelio pigmentado posterior** (fig. 24-8). La lámina basal de estas células mira hacia la cámara posterior del ojo. El grado de pigmentación es tal que con el microscopio óptico no se puede ver el núcleo celular ni las características del citoplasma. Por debajo de este estrato hay una capa de células mioepiteliales, el **mioepitelio pigmentado anterior**. Las porciones apicales (posterior) de estas células mioepiteliales están cargadas de gránulos de melanina, que oscurecen eficazmente sus fronteras con las células del epitelio pigmentado posterior contiguo. Las porciones basales (anteriores) de las células mioepiteliales, poseen evaginaciones que contienen elementos contráctiles que se extienden en forma radial y en conjunto forman el **músculo dilatador de la pupila** del iris. Las evaginaciones contráctiles están rodeadas por una lámina basal que las separa de la estroma contigua.

La constricción de la pupila es producida por las células musculares lisas situadas en la estroma del iris cerca del borde la pupila. Estas células, de orientación circunferencia, en conjunto forman el **músculo esfínter de la pupila**.

En la superficie anterior del iris hay muchas crestas y surcos que se pueden ver con el oftalmoscopio en la exploración clínica. Cuando se examina con el microscopio óptico, esta superficie aparece como una capa discontinua de fibroblastos y melanocitos. La cantidad de melanocitos en la estroma es responsable de la variación en el color de los ojos. La función de estas **células pigmentadas** en el iris es la de absorber los rayos de luz. Si hay pocos melanocitos en la estroma, el color de los ojos deriva de la luz reflejada desde el pigmento presente en las células de la superficie posterior del iris, dándole una apariencia azul. Conforme la cantidad de pigmento presente en la estroma aumenta, el color cambia de azul a verde azulado, gris y, por último, a pardo.

El esfínter de la pupila está inervado por nervios parasimpáticos; el músculo dilatador de la pupila está bajo control nervioso simpático.

El **tamaño de la pupila** es controlado por la contracción de los músculos esfínter de la pupila y dilatador de la pupila. El proceso de **adaptación** (aumento o disminución del tamaño de la pupila) asegura que sólo la cantidad apropiada de luz entre en el ojo. Dos músculos participan activamente en la adaptación:

CUADRO 24–1 Correlación clínica: glaucoma

El **glaucoma** es una entidad clínica causada por un aumento de la presión intraocular durante un período de tiempo prolongado. Puede ser causado por la secreción excesiva de humor acuoso o un impedimento a su drenaje desde la cámara anterior. Los tejidos internos del ojo, en particular la retina, se nutren de la difusión de oxígeno y sustancias nutritivas de los vasos intraoculares. La sangre fluye normalmente a través de estos vasos (que comprenden capilares y venas) cuando la presión hidrostática dentro de los vasos supera la presión intraocular. Si se impide el drenaje del humor acuoso, la presión intraocular aumenta debido a que las túnicas del ojo no permiten que la pared se expanda. Esta hipertensión interfiere con la nutrición y la función normales de la retina, y causa la atrofia de la capa de fibras nerviosas de la retina (fig. C24-1.1). Hay dos tipos principales de glaucoma:

- **Glaucoma de ángulo abierto**, que es el tipo más común de glaucoma y la principal causa de ceguera entre los adultos. El drenaje del humor acuoso está obstruido por una reducción del flujo a través de la malla trabecular del ángulo iridocorneal hacia el seno venoso de la esclera (conducto de Schlemm).
- **Glaucoma de ángulo cerrado (glaucoma agudo),** que es mucho menos frecuente y se caracteriza por un ángulo iridocorneal reducido que obstruye la entrada del humor acuoso en el seno venoso de la esclera. Por lo general, se asocia con un bloqueo completo y repentino del seno venoso de la esclera y puede dar lugar a la ceguera permanente si no se trata con rapidez.

Los trastornos visuales asociados con el glaucoma incluyen visión borrosa y alteraciones de la adaptación a la oscuridad (síntomas que indican la pérdida de la función normal de la retina) y la aparición de halos alrededor de las luces (un síntoma que indica daño endotelial de la córnea). Si la afección no se trata, la retina queda lesionada y sobreviene la ceguera. Los tratamientos se dirigen hacia la reducción de la presión intraocular al disminuir la tasa de producción de humor acuoso o la eliminación de la causa de la obstrucción al drenaje normal. Desde hace poco, se utilizan como tratamiento farmacológico de elección los **inhibidores de la anhidrasa carbónica** que inhiben específicamente la isoenzima CA-II, que desempeña un papel importante en la producción de humor acuoso en los seres humanos. La dorzolamida y la brinzolamida son dos inhibidores de la anhidrasa carbónica que están disponibles actualmente en el comercio como gotas oculares para tratar el glaucoma.



FIGURA C24-1.1 ▲ Glaucoma. Esta imagen muestra una vista del fondo del ojo izquierdo de un paciente con glaucoma avanzado. Como consecuencia del aumento de la presión intraocular, las fibras nerviosas de la retina sufren atrofia y se retraen. Debe notarse un disco óptico pálido en el centro de la imagen con un borde menos pronunciado debido a la atrofia de fibras nerviosas. También puede verse el agrandamiento de la cúpula del nervio óptico (zona central del disco óptico) que es un hallazgo característico del glaucoma. Debe compararse esta imagen con la de la retina normal en la fig. 24-15 (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldívar).

- **Músculo esfínter de la pupila**, una banda circular de células musculares lisas (lámina 106, pág. 998), que está inervado por nervios parasimpáticos transmitidos en el nervio oculomotor común (nervio craneal III) y es responsable de la reducción del tamaño de la pupila en respuesta a la luz brillante. La falta de respuesta pupilar ante la luz intensa, "pupila fija y dilatada", es un signo clínico importante de disfunción nerviosa o encefálica.
- **Músculo dilatador de la pupila**, que es una lámina delgada de evaginaciones contráctiles de células mioepiteliales pigmentadas con orientación radial que constituyen el epitelio pigmentado anterior del iris. Este músculo está inervado por los nervios simpáticos del ganglio cervical superior y su función es aumentar el tamaño de la pupila en respuesta a la luz débil.

Justo antes de un **examen oftalmoscópico**, se administran fármacos midriáticos como la atropina, en forma de gotas oculares, para provocar la dilatación de la pupila. La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor del sistema nervioso parasimpático (que inerva el músculo esfínter de la pupila); la administración de atropina bloquea los receptores muscarínicos de la acetilcolina y suprime en forma temporal la acción del músculo esfínter, por lo que la pupila permanece bien abierta y no reacciona a luz proveniente del oftalmoscopio.

El cuerpo ciliar es la porción anterior engrosada de la túnica vascular y está situado entre el iris y la coroides.

El **cuerpo ciliar** se extiende posterolateralmente por unos 6 mm a partir de la raíz del iris hasta la **ora serrata** (v. fig. 24-2). Visto desde atrás, el borde lateral de la ora serrata exhibe de 17 a 34 surcos o crenaciones. Estos surcos marcan el límite anterior tanto de la retina como de la coroides. La tercera parte anterior del cuerpo ciliar tiene alrededor de 75 crestas radiales o **procesos ciliares** (v. fig. 24-7). Las fibras de la zónula surgen de los surcos que hay entre los procesos ciliares.

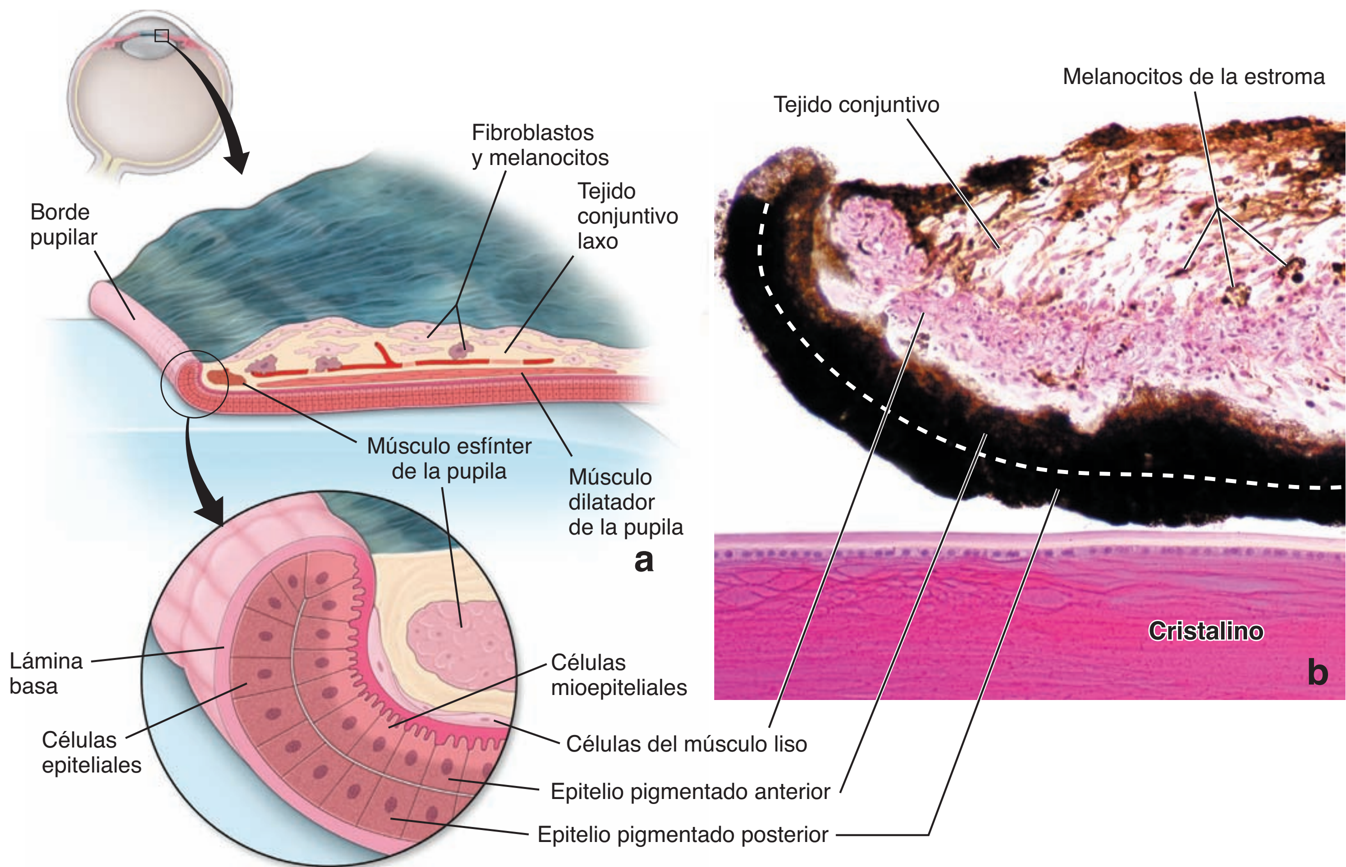


FIGURA 24-8 ▲ Estructura del iris. a. Este diagrama esquemático muestra las capas del iris. Debe observarse que las células epiteliales pigmentadas se reflejan como ocurre en el borde pupilar del iris. Las dos capas de células epiteliales pigmentadas están en contacto con el músculo dilatador de la pupila. En la superficie anterior del iris se señala la capa incompleta de fibroblastos y melanocitos de la estroma. **b.** Fotomicrografía que muestra las características histológicas de esta estructura del iris. El cristalino, que se encuentra por detrás del iris, se ha incluido con fines de orientación. El iris se compone de una estroma de tejido conjuntivo cubierta en su superficie posterior por el epitelio pigmentado posterior. La lámina basal (que aquí no se ve) mira hacia la cámara posterior del ojo. A causa de la pigmentación intensa, las características histológicas de estas células no son discernibles. Justo anterior a estas células, está la capa de mioepitelio pigmentado anterior (la *línea de puntos* separa las dos capas). Debe notarse que la porción posterior de las células mioepiteliales contiene melanina, mientras que la porción anterior contiene los elementos contráctiles que forman el músculo dilatador de la pupila del iris. El músculo esfínter de la pupila es visible en la estroma. El color del iris depende de la cantidad de melanocitos dispersos en la estroma de tejido conjuntivo. Debe observarse el cristalino en la parte *inferior* de la fotomicrografía. 570 ×.

Las capas del cuerpo ciliar son semejantes a las del iris y consisten en una estroma y un epitelio. La estroma se divide en dos capas:

- Una **capa externa** de músculo liso, el **músculo ciliar**, que forma la mayor parte del volumen del cuerpo ciliar.
- Una **región vascular interna** que se extiende dentro de los procesos ciliares.

La capa epitelial que reviste la superficie interna del cuerpo ciliar es una continuación directa de las dos capas epiteliales retinianas (v. fig. 24-1).

El músculo ciliar está organizado en tres porciones o grupos funcionales de fibras musculares lisas.

El músculo liso del cuerpo ciliar tiene su origen en el espolón escleral, una proyección en forma de cresta de la superficie interna de la esclera a la altura del limbo esclerocorneal. Las fibras musculares se extienden en varias direcciones y se clasifican en tres grupos funcionales según su dirección y el sitio donde se insertan:

- **Porción meridional (o longitudinal)**, que consiste en las fibras musculares externas que se dirigen hacia atrás y se introducen en la estroma de la coroides. La función principal de estas fibras es estirar la coroides. También pueden contribuir a abrir el ángulo iridocorneal y facilitar el drenaje del humor acuoso.
- **Porción radial (u oblicua)**, que consiste en haces de fibras musculares más profundos que se irradian de una manera similar a un abanico para insertarse en el cuerpo ciliar. Su contracción hace que el cristalino se aplane y, por tanto, pueda enfocarse para la visión distante.
- **Porción circular (o esfinteriana)**, que consiste en haces de fibras musculares internas orientadas en un patrón circular que forma un esfínter. Su contracción reduce la tensión sobre el cristalino y permite que éste se acomode para la visión de cercana.

El examen de un preparado histológico no permite discernir con claridad la disposición de las fibras musculares. Más bien, la agrupación organizativa se comprueba con técnicas de microdisección.

Los procesos ciliares son evaginaciones del cuerpo ciliar a la manera de crestas, desde los cuales emergen fibras zonulares que se extienden hacia el cristalino.

Los **procesos ciliares** son engrosamientos de la región vascular interna del cuerpo ciliar. Están en continuidad con las capas vasculares de la coroides. En los procesos ciliares hay dispersas fibras elásticas y macrófagos con gránulos de pigmento de melanina (lámina 106, pág. 998). Los procesos ciliares y el cuerpo ciliar están cubiertos por una doble capa de células epiteliales cilíndricas, el epitelio ciliar, que originalmente deriva de las dos capas de la cúpula óptica. El epitelio ciliar tiene tres funciones principales:

- Secreción de **humor acuoso**
- Participación en la **barrera hematoacuosa** (una parte de la **barrera hematoocular**)
- Secreción y anclaje de las **fibras zonulares** que forman el **ligamento suspensorio del cristalino**

La capa celular interna del epitelio ciliar tiene una lámina basal que mira hacia las cámaras posterior y vítrea del ojo. Las células de esta capa carecen de pigmento. La capa de células que tiene su lámina basal frente a la estroma de tejido conjuntivo del cuerpo ciliar tiene mucho pigmento y está en continuidad directa con la capa epitelial pigmentada de la retina. El **epitelio ciliar biestratificado** se continúa sobre el iris, donde se convierte en el epitelio pigmentado posterior y mioepitelio pigmentado anterior. Las fibras zonulares se extienden desde la lámina basal de las células epiteliales no pigmentadas de los procesos ciliares para insertarse en la cápsula del cristalino (la lámina basal engrosada del cristalino).

Las células de la capa no pigmentada poseen todas las características de las de los epitelios que se ocupan del transporte de líquido, incluidos las uniones intercelulares complejas con zonulae occludens bien desarrolladas, los pliegues laterales y basales extensos y la ATPasa de Na^+/K^+ en la membrana plasmática lateral. Además, tienen un RER y un aparato de Golgi intrincados, lo cual concuerda con su papel en la secreción de las fibras zonulares. Las células de la capa pigmentada exhiben una zona de unión menos desarrollada y a menudo presentan grandes espacios intercelulares laterales irregulares, Las superficies apicales de las dos capas celulares están unidas por desmosomas y nexos, con lo que se crean espacios “luminales” discontinuos llamados **conductos ciliares**.

El humor acuoso deriva del plasma y mantiene la presión intraocular.

El **humor acuoso** tiene una composición iónica semejante a la del plasma, pero contiene menos del 0,1 % de proteínas (en comparación con el 7 % que contiene el plasma). Las principales funciones del humor acuoso son las de mantener la **presión intraocular** y proporcionar sustancias nutritivas y eliminar metabolitos de los tejidos avasculares de la córnea y el cristalino. El humor acuoso sale del cuerpo ciliar hacia el cristalino y, a continuación, pasa entre éste y el iris antes de llegar a la cámara anterior del ojo (v. fig. 24-6). En la cámara anterior del ojo, el humor acuoso pasa lateralmente al ángulo formado entre la córnea y el iris. Aquí, se filtra en los tejidos del limbo conforme entra en los espacios laberínticos de la malla trabecular y, finalmente, alcanza el **conducto de Schlemm**, que se comunica con las venas de la esclera (v. cuadro 24-1). El recambio normal del humor acuoso en el ojo humano es de alrededor de 1,5 h a 2 h.

La coroides es la porción de la túnica vascular que cubre la retina.

La **coroides** es una lámina vascular pardo oscura, con un espesor de sólo 0,25 mm en la parte posterior y 0,1 mm en la parte anterior. Se encuentra entre la esclera y la retina (v. fig. 24-1).

En la coroides se distinguen dos capas:

- **Capa coriocapilar**, una lámina vascular interna
- **Membrana de Bruch**, una lámina delgada, amorfa y hialina

La coroides está adherida con firmeza a la esclera en los bordes del nervio óptico. Un espacio potencial, el **espacio pericoroideo** (entre la esclera y la retina), pasa por laminillas o bandas delgadas oblicuas que unen la esclera con la coroides. Estas laminillas se originan a partir de la **lámina supracoroidea** (lámina fusca) y se componen de melanocitos aplanados grandes dispersos entre los elementos del tejido conjuntivo, como fibras colágenas y elásticas, fibroblastos, macrófagos, linfocitos, plasmocitos y mastocitos. Las laminillas se extienden en profundidad para rodear los vasos del resto de la coroides. En el tejido hay células musculares lisas libres no asociadas con vasos sanguíneos. En la lámina supracoroidea hay vías linfáticas llamados **espacios linfáticos epicoroideos**, vasos ciliares posteriores largos y cortos y nervios que transcurren hacia la región frontal del globo ocular.

La mayor parte de los vasos sanguíneos disminuyen en calibre a medida que se acercan a la retina. Los vasos más grandes continúan hacia adelante más allá de la ora serrata y se insertan en el cuerpo ciliar. Estos vasos pueden verse con el oftalmoscopio. Los más grandes en su mayoría son venas que describen trayectos arremolinados antes de atravesar en forma oblicua la esclera en la forma de venas vorticosas. La capa interna de los vasos, organizada en un solo plano, se denomina **capa coriocapilar**. Los vasos de esta capa proveen sustancias nutritivas a las células de la retina. Los capilares fenestrados tienen luces grandes y de forma irregular. En la región de la fóvea central, la capa coriocapilar es más gruesa y la red capilar es más densa. Esta capa termina a la altura de la ora serrata.

La membrana de Bruch mide de 1 μm a 4 μm de espesor y se encuentra entre la capa coriocapilar y el epitelio pigmentario de la retina. Se extiende desde el nervio óptico hasta la ora serrata, donde sufre modificaciones antes de continuar hacia el cuerpo ciliar. La membrana de Bruch es una lámina amorfa delgada y refráctil también llamada **lámina vítrea**. Con el microscopio electrónico de transmisión (MET) se comprueba que su estructura es multilaminar con una capa central de fibras elásticas y colágenas.

En la membrana de Bruch se identifican cinco capas diferentes:

- La lámina basal de las células endoteliales de la capa coriocapilar
- Una capa de fibras colágenas de alrededor de 0,5 μm de espesor
- Una capa de fibras elásticas de unos 2 μm de espesor

- Una segunda capa de fibras de colágeno (con lo que se forma como un "emparedado" con el tejido elástico en el medio)
- La lámina basal de las células epiteliales retinianas

A la altura de la ora serrata, las capas de colágeno y elásticas desaparecen en la estroma ciliar y la membrana de Bruch se continúa con la lámina basal del EPR del cuerpo ciliar.

Retina

La retina es la capa más interna del globo ocular.

La retina, que deriva de las capas interna y externa de la cúpula óptica, es la más interna de las tres túnicas concéntricas del globo ocular (v. fig. 24-1c). Está compuesta por dos capas básicas:

- **Retina nerviosa** o **retina propiamente dicha**, la capa interna que contiene los fotorreceptores.
- **EPR**, la capa externa contigua y adherida con firmeza a la capa coriocapilar de la coroides a través de la membrana de Bruch.

Entre las dos capas de la retina hay un espacio potencial. Las dos capas se pueden separar mecánicamente en la preparación de la muestra histológica. La separación de las capas, "desprendimiento de la retina" (cuadro 24-2), también se produce en la persona viva como consecuencia de enfermedades o traumatismos oculares. En la retina nerviosa, se distinguen dos regiones o porciones con funciones diferentes:

- La **región no fotosensible** (porción no visual), situada por delante de la ora serrata, reviste la superficie interna del cuerpo ciliar y la superficie posterior del iris (esta porción de la retina se describe en las secciones sobre el iris y el cuerpo ciliar).
- La **región fotosensible** (porción óptica) reviste la superficie interna del ojo, por detrás de a ora serrata, excepto donde es perforada por el nervio óptico (v. fig. 24-1).

El sitio donde el nervio óptico se une a la retina se llama **disco óptico** o **papila óptica**. Debido a que el disco óptico carece de células fotorreceptoras, es un punto ciego en el campo visual. La **fóvea central** es una depresión poco profunda situada a unos 2,5 mm lateral con agregar de la papila óptica. Es la zona de mayor agudeza visual. El eje visual del ojo pasa a través de la fóvea. Una zona con pigmentación amarillenta llamada **mácula lútea** rodea la fóvea. En términos relativos, la fóvea es la región de la retina que contiene la concentración mayor y la disposición mejor ordenada de los elementos visuales.

Capas de la retina

Diez capas de células con sus evaginaciones forman la retina nerviosa.

Antes de iniciar el cometario sobre las **diez capas de la retina**, es importante identificar los tipos de células que se encuentran allí. Este conocimiento ayudará a la comprensión

CUADRO 24–2 Correlación clínica: desprendimiento de la retina

En la retina hay un espacio potencial que es un vestigio del espacio que había entre las superficies apicales de las dos capas epiteliales de la cúpula óptica. Si este espacio se expande, la retina nerviosa se separa del epitelio pigmentario de la retina (EPR), que permanece adherido a la coroides. Este trastorno se llama **desprendimiento de la retina**. Como resultado del desprendimiento de la retina, las células fotorreceptoras dejan de recibir su nutrición desde los vasos subyacentes del plexo coriocapilar de la coroides.

Los síntomas clínicos de desprendimiento de la retina incluyen sensaciones visuales que comúnmente se describen como "moscas volantes" (miodesopsias). Éstas son causadas por los eritrocitos extravasados de los vasos capilares lesionados durante el desgarro o desprendimiento de la retina. Además, algunas personas describen destellos luminosos repentinos (fotopsias), así como la aparición de una "cortina" o "velo" frente al ojo en conjunto con el inicio de las miodesopsias. El desprendimiento de la retina se puede observar y diagnosticar durante el examen oftalmoscópico (fig. C24-2.1).

Si no se reubica con rapidez, la región desprendida de la retina sufre necrosis, lo que produce ceguera. Con más frecuencia, conforme el cuerpo vítreo envejece (en la sexta y séptima décadas de la vida), muestra la tendencia a retraerse y separarse de la retina nerviosa, lo que provoca lágrimas individuales o múltiples en la retina nerviosa. A menudo, para reparar el desprendimiento de la retina mediante fotocoagulación de los bordes de la retina desprendida con el fin de producir tejido cicatrizal, se utiliza un láser de argón. Este método impide el desprendimiento adicional de la retina y facilita la reubicación de las células fotorreceptoras.

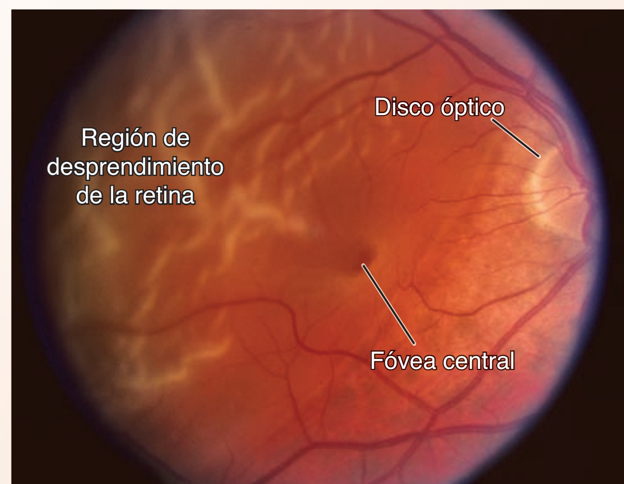


FIGURA C24-2.1 ▲ Desprendimiento de la retina. Esta imagen muestra una vista del fondo del ojo derecho de un paciente con desprendimiento de retina. Los vasos centrales de la retina que emergen del disco óptico están en foco, pero en la zona del desprendimiento parecen estar fuera de foco. Esto se debe a que la zona de desprendimiento de la retina se encuentra sobreelevada (deben notarse las crestas y sombras múltiples) y está situada por delante del plano de foco del oftalmoscopio (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldívar).

CUADRO 24–3 Correlación clínica: degeneración macular relacionada con la edad

La **degeneración macular relacionada con la edad (ARMD)** es la causa más común de ceguera en las personas mayores. Si bien la etiología de esta enfermedad aún no se conoce, los datos disponibles indican que tiene componentes tanto genéticos como ambientales (irradiación UV, fármacos). La enfermedad produce la pérdida de la visión central, mientras que la visión periférica no se ve afectada. Se reconocen dos formas de ARMD: una forma seca (atrófica, no exudativa) y una forma húmeda (exudativa, neovascular). Esta última se considera una complicación de la primera. La **ARMD seca** es la forma más común (90 % de todos los casos) e implica lesiones degenerativas localizadas en el área de la mácula lútea. Las lesiones degenerativas incluyen engrosamientos focales de la membrana de Bruch llamados drusas, atrofia y despigmentación del EPR y obliteración de los capilares en la capa coroides subyacente. Estos cambios conducen a un deterioro de la retina fotosensible suprayacente, lo que resulta en la formación de puntos ciegos en el campo visual (fig. C24-3.1). La **ARMD húmeda** es una complicación de la ARMD seca causada por la neovascularización de los puntos ciegos de la retina en las drusas grandes. Estos vasos neoformados, delgados y frágiles con frecuencia dejan escapar su contenido y producen exudados y hemorragias en el espacio justo debajo de la retina, cuyas consecuencias son fibrosis y cicatrización. Estos cambios son responsables de la pérdida progresiva de la visión central en un período de tiempo breve. El tratamiento de la ARMD húmeda incluye la terapia convencional con láser; Sin embargo, en los últimos años han surgida nuevas técnicas quirúrgicas, como la translocación macular. En este procedimiento, la retina se desprende, se transloca y se vuelve a fijar en un sitio nuevo, lejos del tejido neovascular coroideo. A continuación se aplica el tratamiento láser convencional para destruir los vasos patológicos sin que se afecte la visión central.



FIGURA C24-3.1 ▲ Fotografía que ilustra el campo visual de una persona con degeneración macular relacionada con la edad. Debe notarse que la visión central está ausente debido a los cambios en la región macular de la retina. Para maximizar su visión restante, a las personas con este trastorno se les indica practicar la fijación ocular excéntrica.

de las relaciones funcionales de las células. Estudios de la retina en primates han identificado 15 tipos de neuronas que forman al menos 38 tipos diferentes de sinapsis. Por razones de conveniencia, las neuronas y las células de sostén se pueden clasificar en cuatro grupos de células (fig. 24-9):

- **Células fotorreceptoras**, que son los **conos** y los **bastones** de la retina.
- **Neuronas de conducción**, que son las **células bipolares** y las **células ganglionares**
- **Neuronas de asociación** y otras neuronas, que son las **células horizontales**, las **células centrífugas**, las **células interflexiformes** y las **células amacrinas**
- **Células de sostén (células de glía)**, que son las **células de Müller**, la **microglía** y los **astrocitos**.

La disposición y las asociaciones específicas de los núcleos y las evaginaciones de estas células específicas hacen que la retina esté organizada en diez capas que se identifican con el microscopio óptico. Desde afuera hacia adentro, son las siguientes (v. fig. 24-9):

1. **Epitelio pigmentario (EPR)**, la capa externa de la retina, pero en realidad no pertenece a la retina nerviosa sino que está asociada con ella
2. **Capa de conos y bastones**, que contiene los segmentos externo e interno de las células fotorreceptoras
3. **Membrana limitante externa**, el límite apical de las células de Müller
4. **Capa nuclear externa**, que contiene los cuerpos celulares (núcleos) de los conos y los bastones
5. **Capa plexiforme externa**, donde están las evaginaciones de los conos y los bastones y las evaginaciones de las células horizontales, las células amacrinas y las neuronas bipolares con las que establecen sinapsis
6. **Capa nuclear interna**, que contiene los cuerpos celulares (núcleos) de las células horizontales, amacrinas, bipolares y de Müller
7. **Capa plexiforme interna**, donde están las evaginaciones de las células horizontales, amacrinas, bipolares y ganglionares que establecen sinapsis entre sí
8. **Capa ganglionar**, que contiene los cuerpos celulares (núcleos) de las células ganglionares
9. **Capa de fibras del nervio óptico**, formada por las evaginaciones axónicas de las células ganglionares que salen de la retina hacia el cerebro
10. **Membrana limitante interna**, compuesta por la lámina basal de las células de Müller

Cada una de las capas se describe con más recuadros en las secciones que siguen a continuación (v. los números correspondientes).

Las células del EPR (capa 1) poseen extensiones que rodean las evaginaciones de los conos y bastones.

El **EPR** consiste en una sola capa de células cúbicas de unos 14 μm de ancho por 10 μm a 14 μm de alto. Las células se localizan sobre la membrana de la capa de Bruch de la coroides. Las células pigmentarias son más altas en la fóvea central y las regiones contiguas, lo que explica que aquí el color sea más oscuro.

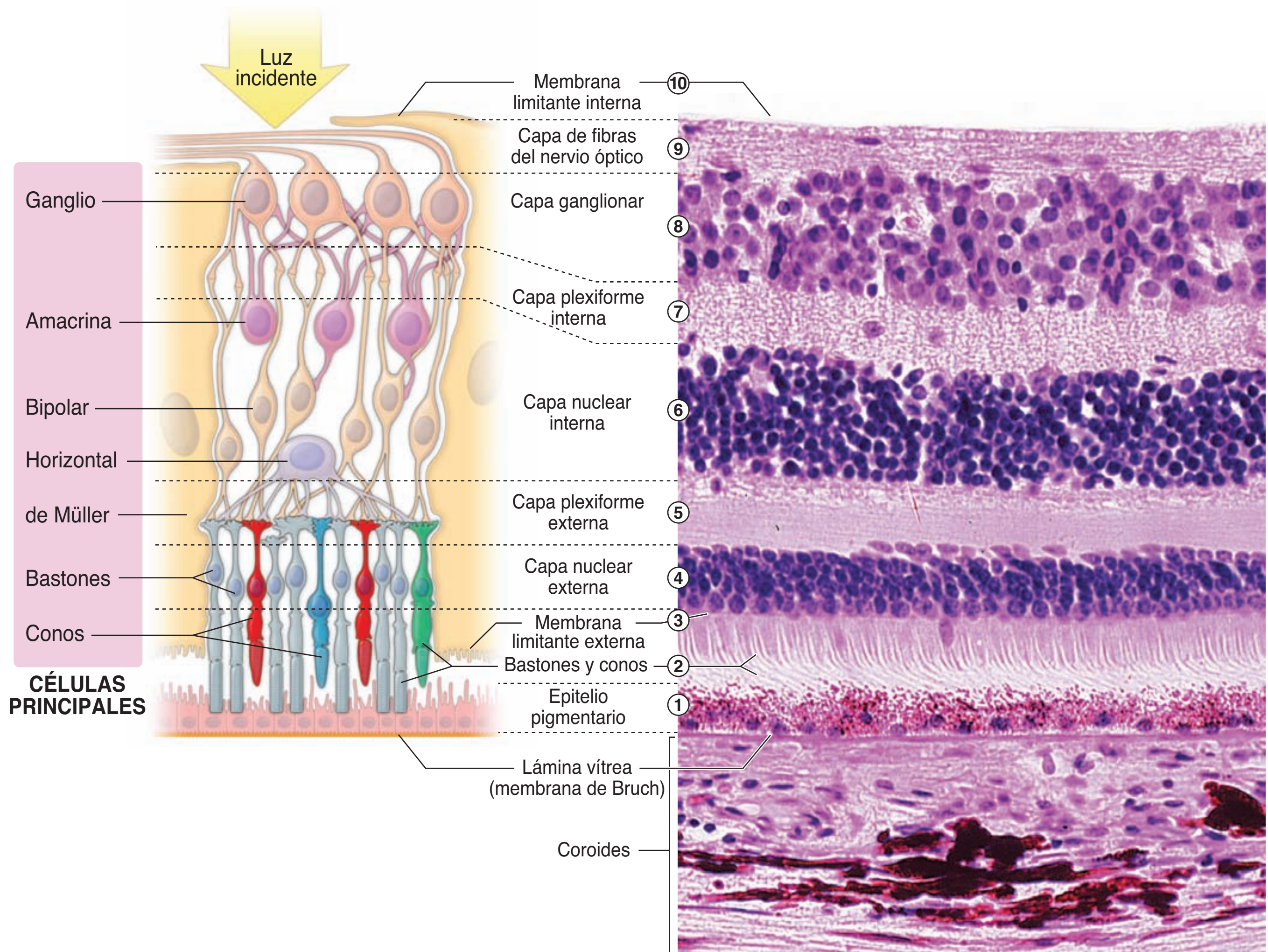


FIGURA 24-9 ▲ **Dibujo esquemático y fotografía de las capas de la retina.** Sobre la base de las características histológicas que son obvias en la fotomicrografía de la *derecha*, la retina se puede dividir en diez capas. Las capas corresponden al diagrama de la *izquierda*, que muestra la distribución de las principales células de la retina. Debe notarse que la luz entra en la retina y pasa a través de sus capas internas antes de llegar a los fotorreceptores de los conos y bastones que están estrechamente relacionados con el epitelio pigmentario de la retina. Además, la interrelación entre las neuronas bipolares y las células ganglionares que transmiten impulsos eléctricos desde la retina hasta el cerebro, se ve con claridad. La membrana de Bruch (lámina vítrea) separa la capa interna de la capa vascular (coroides) del epitelio pigmentario de la retina. 440 ×.

Las células del EPR contiguas están adheridas por complejos de unión compuestos por uniones de hendidura y *zonulae occludens* y *adherentes* intrincadas. Estos complejos de unión son el sitio de la **barrera hematorretiniana**.

Las células pigmentarias tienen vainas cilíndricas en su superficie apical que están asociadas, pero no entran en contacto directo, con el extremo de las evaginaciones de las células fotorreceptoras de conos y bastones contiguos. Evaginaciones citoplasmáticas complejas se proyectan por una distancia breve entre las células fotorreceptoras de los conos y bastones. En muchas de estas evaginaciones hay una gran cantidad de gránulos de melanina alargados, a diferencia de los que aparecen en otros sitios del globo ocular. Se aglomeran en el lado celular más cercano a los conos y bastones y son la característica más destacada de las células. El núcleo, con sus muchas escotaduras irregulares, se encuentra cerca de la membrana plasmática basal contigua a la membrana de Bruch. Las células también contienen material fagocitado de las evaginaciones de los fotorreceptores en la forma de restos laminillares contenidos en cuerpos residuales o fagosomas. En el citoplasma hay un aparato de Golgi supranuclear y una extensa red de retículo endoplásmico liso (REL) que rodea los gránulos de melanina y los cuerpos residuales.

El **EPR** tiene varias funciones importantes, a saber:

- **Absorción de la luz** que atraviesa la retina nerviosa para **impedir su reflexión** y el brillo resultante.
- Aislamiento de las células retinianas de las sustancias transportadas en la sangre. Este epitelio es un componente importante de la **barrera hematorretiniana** formada por las uniones herméticas entre las células del EPR.
- Participación en la **restauración de la fotosensibilidad** de los pigmentos visuales que se disociaron en respuesta a la luz. En las células del epitelio pigmentario está el aparato metabólico para la resíntesis del pigmento visual.
- **Fagocitosis y eliminación de los discos membranosos** de los conos y bastones de las células fotorreceptoras de la retina.

Los conos y bastones de las células fotorreceptoras (capa 2) se extienden de la capa externa de la retina nerviosa hacia el epitelio pigmentario.

Los **bastones** y **conos** son los segmentos externos de las células fotorreceptoras cuyos núcleos forman la capa nuclear externa de la retina (fig. 24-9 y 24-10). La luz que llega a las células fotorreceptoras debe atravesar primero todas las capas internas de la retina nerviosa. Los bastones y conos están organizados en la forma de una empalizada; por lo tanto, en el microscopio óptico, aparecen como estrías verticales.

La retina contiene alrededor de 120 millones de bastones y 7 millones de conos que no se distribuyen por igual en toda la porción fotosensible de la retina. En la **fóvea central** se detecta la mayor densidad de conos, lo que corresponde a una mayor agudeza visual y mejor visión de los colores (fig. 24-11). La mayor densidad de bastones está fuera de la fóvea central y ésta disminuye en forma constante hacia la periferia de la retina. No hay bastones en la fóvea central ni en el disco óptico, que está desprovisto de cualquier fotorreceptor (v. fig. 24-11). Los bastones son de unos 2 μm de espesor y 50 μm de longitud (oscilan entre 60 μm en la fóvea y 40 μm en la periferia). La longitud de los conos varía entre 85 μm en la fóvea y 25 μm en la periferia de la retina.

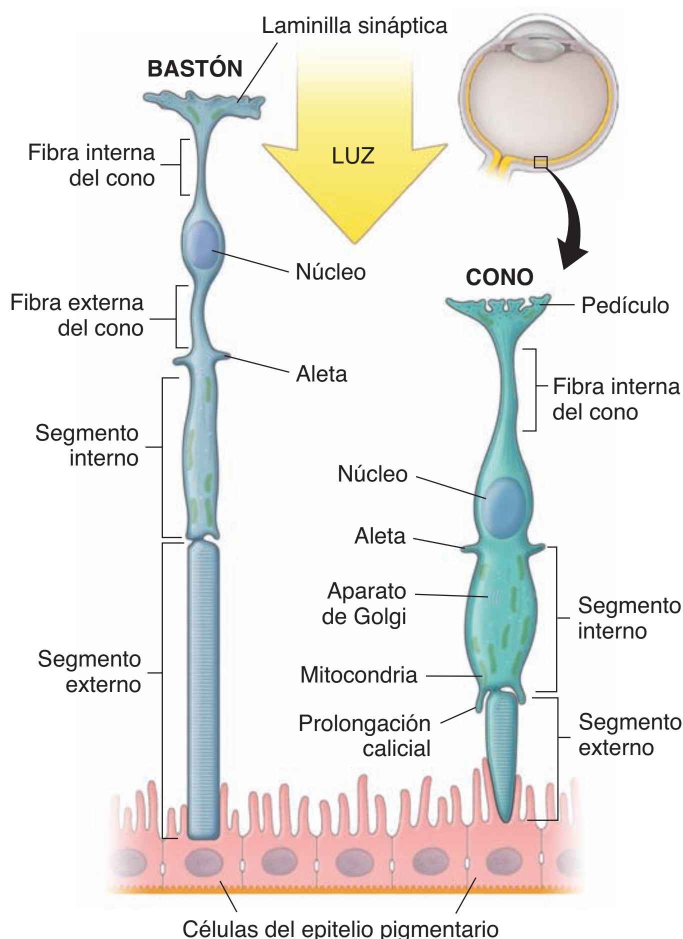


FIGURA 24-10 ▲ **Diagrama esquemático de la ultraestructura de los conos y bastones.** Los segmentos externos de los bastones y conos se encuentran en asociación estrecha con el epitelio pigmentario contiguo.

Desde el punto de vista funcional, los bastones son más sensibles a la luz y son los receptores utilizados en condiciones de baja intensidad luminosa (p. ej., en el crepúsculo o por la noche). Los pigmentos de los bastones tienen una absorción máxima en los 496 μm del espectro visual y la imagen obtenida se compone de tonos de gris (como una "foto en blanco y negro"). En cambio, hay tres clases de conos: L, M y S (sensibles a longitudes de ondas largas, medias y cortas, respectivamente) que no se puede distinguir por la morfología. Son menos sensibles a las intensidades de luz baja pero más sensibles a las regiones de color rojo, verde y azul del espectro luminoso. Cada clase de cono contiene una molécula diferente de pigmento visual que se activa por la absorción de luz en las longitudes de onda del azul (420 μm), del verde (531 μm) y del rojo (588 μm) del espectro cromático. Los conos dan una imagen en colores obtenida por la mezcla de las proporciones adecuadas de luz roja, verde y azul. Para una descripción de los diferentes tipos de daltonismo, debe consultarse el cuadro 24-4.

Cada fotorreceptor (cono o bastón) está compuesto por tres partes:

- **Segmento externo**, que es más o menos cilíndrico o cónico (de ahí las denominaciones bien descriptivas de *bastón* o *cono*). Esta porción del fotorreceptor está en relación estrecha con las microvellosidades que sobresalen de las células epiteliales del pigmento contiguo.
- **Pedículo de conexión**, que contiene un cilio compuesto por nueve dobletes periféricos de microtúbulos que parten de un cuerpo basal. El pedículo de conexión aparece como la región estrechada de la célula que une el segmento interno con el externo. En esta región, una prolongación delgada que se afina en su extremidad llamada **proceso calicial**, se extiende desde el extremo distal del segmento interno para rodear la porción proximal del segmento externo (v. fig. 24-10).
- **Segmento interno**, que se divide en un **elipsoide** externo y una porción **mioide** interna. Este segmento contiene una dotación de orgánulos típicos de células activas en las síntesis de proteínas. El aparato de Golgi prominente, el RER y los ribosomas libres se concentran en la región mioide. Las mitocondrias son muy abundantes en la región elipsoide. Los microtúbulos se distribuyen por todo el segmento interno. En la parte elipsoide externa, raicillas fibrosas con estriaciones transversales se pueden extender desde el cuerpo basal entre las mitocondrias.

El segmento externo es el sitio de fotosensibilidad y el segmento interno contiene la maquinaria metabólica que sustenta la actividad de las células fotorreceptoras. El segmento externo se considera un cilio muy modificado ya que se unió al segmento interior por un pedículo de conexión corto que contiene un cuerpo basal (fig. 24-12a).

Con el MET, en el segmento externo pueden verse de 600 a 1 000 discos horizontales espaciados a intervalos regulares (fig. 24-12). En los bastones, estos discos son estructuras limitadas por membrana que miden alrededor de 2 μm de diámetro. Están encerrados dentro de la membrana plasmática del segmento externo (v. fig. 24-12a). Las membranas paralelas de los discos tienen unos 6 μm de espesor y son continuas en sus extremos. El espacio central cerrado es de alrededor de

CUADRO 24-4 Correlación clínica: daltonismo

Las personas que poseen una combinación normal de la visión, mezclan los tres colores primarios (rojo, verde y azul) para lograr el espectro completo de la visión del color. A estas personas se las denomina **tricrómatas** y poseen tres conductos independientes para la transmisión de información de color que derivan de tres clases diferentes de conos (L, M y S). Alrededor del 90 % de los tricrómatas puede mezclar un color determinado por impulsos generados en las tres clases de conos. Algunas personas tienen una insuficiencia de la visión cromática normal, que se produce cuando la sensibilidad espectral de uno de los conos se altera. Por ejemplo, alrededor del 6 % de los tricrómatas combinan colores con una proporción inusual de color rojo y verde. Estas personas son llamadas **tricrómatas anómalos**.

La especificidad de los conos proporciona un fundamento funcional para explicar el **daltonismo**. Las personas daltónicas verdaderas son dicrómatas y tienen un defecto, ya sea en los conos L (sensibles al color rojo), conos M (sensibles al color verde) o conos S (sensible al color azul). En este trastorno, los conos afectados están ausentes. Los dicrómatas sólo pueden distinguir diferentes colores al combinar los impulsos generados por las dos clases de conos restantes normales.

Se han identificado tres tipos principales de daltonismo:

- **Protanopia**, que se caracteriza como un defecto que afecte los conos L de longitud de onda larga responsables de la visión del color rojo. Los genes que codifican las proteínas fotorreceptoras del cono L se encuentran en el cromosoma X; por lo tanto, la protanopia es un trastorno ligado al sexo, que afecta principalmente a los hombres (1 % de la población masculina). Estas personas tienen dificultades para distinguir entre el azul y verde, así como entre el rojo y verde; por lo tanto, esta insuficiencia cromática es un factor de riesgo grave en la conducción de vehículos (fig. C24-4.1).
- **Deuteranopia**, que se caracteriza como un defecto que afecta los conos M de longitud de onda media responsables de la visión del color verde. La deuteranopia es la forma más común de daltonismo y afecta a alrededor del 5% de la población masculina. También es un trastorno ligado al sexo, debido a que los genes que codifican las proteínas fotorreceptoras de los conos M se encuentran en la misma región del cromosoma X que los genes para los conos L. Al igual que la protanopia, los colores rojo y verde son el problema principal (v. fig. C24-4.1).
- **Tritanopia**, que se caracteriza por un defecto que afecta los conos S de longitud de onda corta responsables de la visión en color azul (v. fig. C24-4.1). El defecto es autosómico e implica la mutación de un solo gen de codificación de proteínas fotorreceptoras de los conos S, que se encuentran en el cromosoma 7. Este daltonismo ocurre de forma infrecuente (1 de cada 10 000) y afecta a mujeres y hombres por igual.

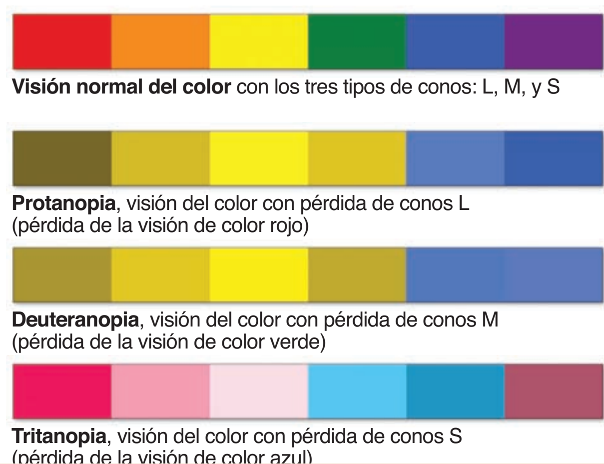


FIGURA C24-4.1 ▲ Daltonismo. Este gráfico muestra el espectro de seis colores en la visión de color normal y en personas con los tres tipos de daltonismo.

8 μm de ancho. Tanto en los conos como en los bastones, los discos membranosos se forman por las invaginaciones transversales repetidas de la membrana plasmática en la región del segmento externo cerca del cilio. Estudios autorradiográficos han demostrado que los bastones forman nuevos discos mediante la invaginación de la membrana plasmática durante toda la vida de la célula. Los discos se forman en los conos de una manera similar pero no se sustituyen con regularidad.

Los discos de los bastones pierden su continuidad con la membrana plasmática de origen poco después de haberse formado. A continuación avanzan como una pila de placas, de proximal a distal, a lo largo de la longitud de la porción cilíndrica del segmento externo hasta que se desprenden y son y fagocitados por las células del epitelio pigmentario. Por lo tanto, cada disco de un bastón es un compartimento limitado por membrana dentro del citoplasma. Los discos dentro de los conos conservan su continuidad con la membrana plasmática (fig. 24-12b).

Los bastones poseen el pigmento visual rodopsina; los conos poseen el pigmento visual llamado yodopsina.

La **rodopsina** (también llamada **púrpura visual**) de los bastones inicia el estímulo visual cuando se decolora por la luz. La rodopsina está presente en forma globular en la superficie externa de la bicapa lipídica (en el lado citoplasmático) de los discos membranosos. En los conos, el pigmento visual de los discos membranosos es el fotopigmento **yodopsina**. Cada cono está especializado para responder al máximo a uno de tres colores: rojo, verde o azul. Tanto la rodopsina como la yodopsina contienen una subunidad fijada a la membrana llamada **opsina** y un segundo componente pequeño que absorbe la luz llamado **cromóforo**. La opsina de los bastones es la **escotopsina**; las opsinas de los conos se llaman **fotopsinas**. El cromóforo de los bastones es un carotenoide derivado de la vitamina A cuyo nombre es retinal. Por lo tanto, un consumo adecuado de **vitamina A** es esencial para la visión normal. La insuficiencia prolongada de esta vitamina con-

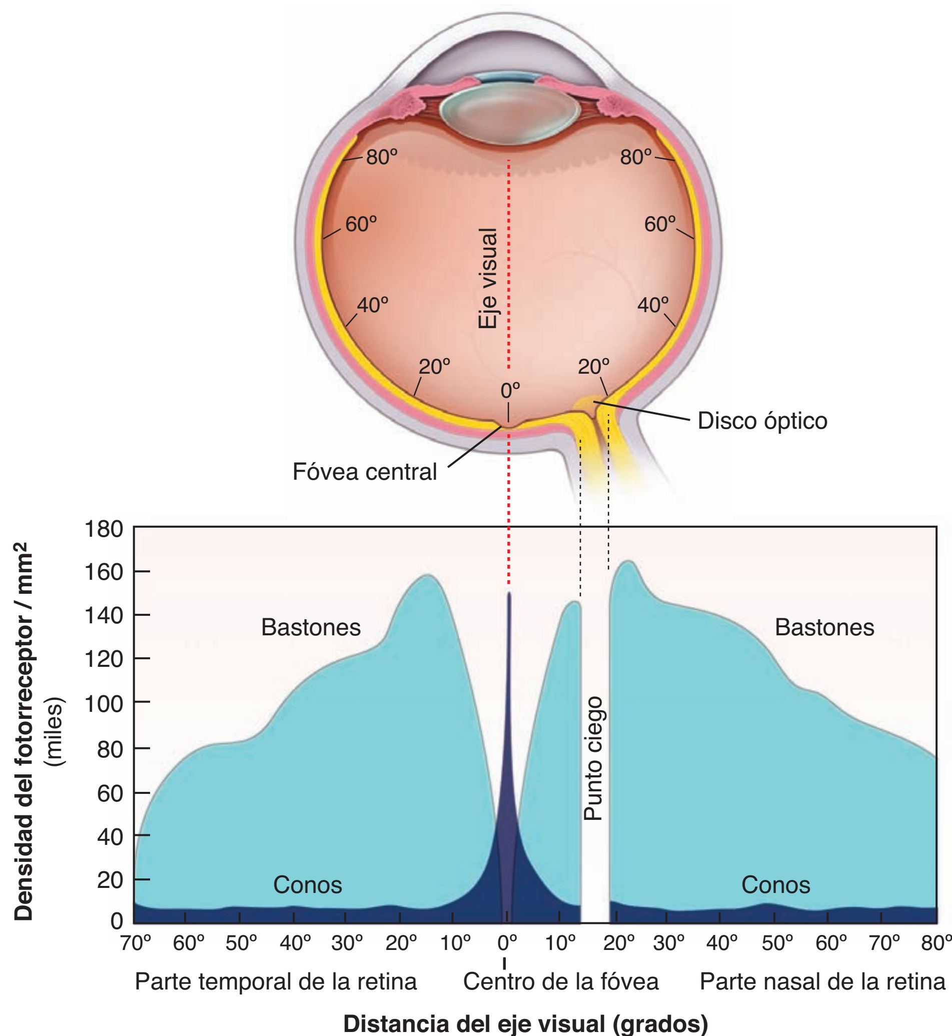


FIGURA 24-11 ▲ **Distribución de los bastones y los conos en el ojo humano.** Este gráfico muestra la densidad de conos y bastones por mm^2 en toda la retina. La cantidad máximo de conos se produce en la fóvea central, donde alcanza aproximadamente a 150 000 conos/mm^2. La densidad de los bastones alcanza su pico máximo aproximadamente a los 20° desde el eje visual y es casi la misma que la de los conos. La densidad de los bastones disminuye hacia la periferia de la retina. Debe notarse que no hay fotorreceptores en el disco óptico.

duce a un trastorno de la visión en la penumbra (**ceguera nocturna**).

El interior de los discos de los conos está en continuidad con el espacio extracelular.

La diferencia básica en la estructura de los discos de los conos y bastones, es decir, su continuidad con la membrana plasmática, se correlaciona con los medios apenas distintos por los cuales se renuevan los pigmentos visuales en estos tipos de células. La rodopsina recién sintetizada se incorpora en la membrana de los discos de los bastones a medida que éstos se forman en la base del segmento externo. En su avance, un disco tarda varios días en llegar al extremo libre de este segmento. En cambio, si bien en los conos las proteínas visuales se producen de manera continua, éstas se incorporan en los discos ubicados en cualquier parte del segmento externo.

La visión es un proceso por el cual la luz que incide sobre la retina se convierte en impulsos eléctricos que se transmiten al encéfalo.

Los impulsos producidos por la luz que alcanza las células fotorreceptoras son transmitidas al cerebro por una red compleja de nervios. La conversión de la luz incidente en impulsos nerviosos eléctricos se llama **procesamiento visual** e implica varios pasos:

- Una reacción fotoquímica que ocurre en el segmento externo de los bastones y conos. En la oscuridad, las moléculas de rodopsina contienen un cromóforo llamado retinal en su forma isométrica de **11-*cis*-retinal**. Cuando los bastones están expuestos a la luz, el 11-*cis*-retinal sufre un cambio conformacional de una molécula inclinada a una más lineal llamada **todo-*trans*-retinal**. La conversión de 11-*cis*-retinal en todo-*trans*-retinal activa la opsina, que genera la liberación de todo-*trans*-retinal en el citoplasma del bastón (una reacción llamada **blanqueo**).
- La **opsina** activada interactúa con una proteína G llamada **transducina**, que posteriormente activa la fosfodiesterasa que degrada **GMP cíclico (cGMP)**. En la penumbra, las concentraciones elevadas de moléculas de GMPc producidas en las células fotorreceptoras de la guanilil ciclasa se unen a la superficie citoplásmica de los **conductos de Na^+ activados por cGMP**, lo que de-

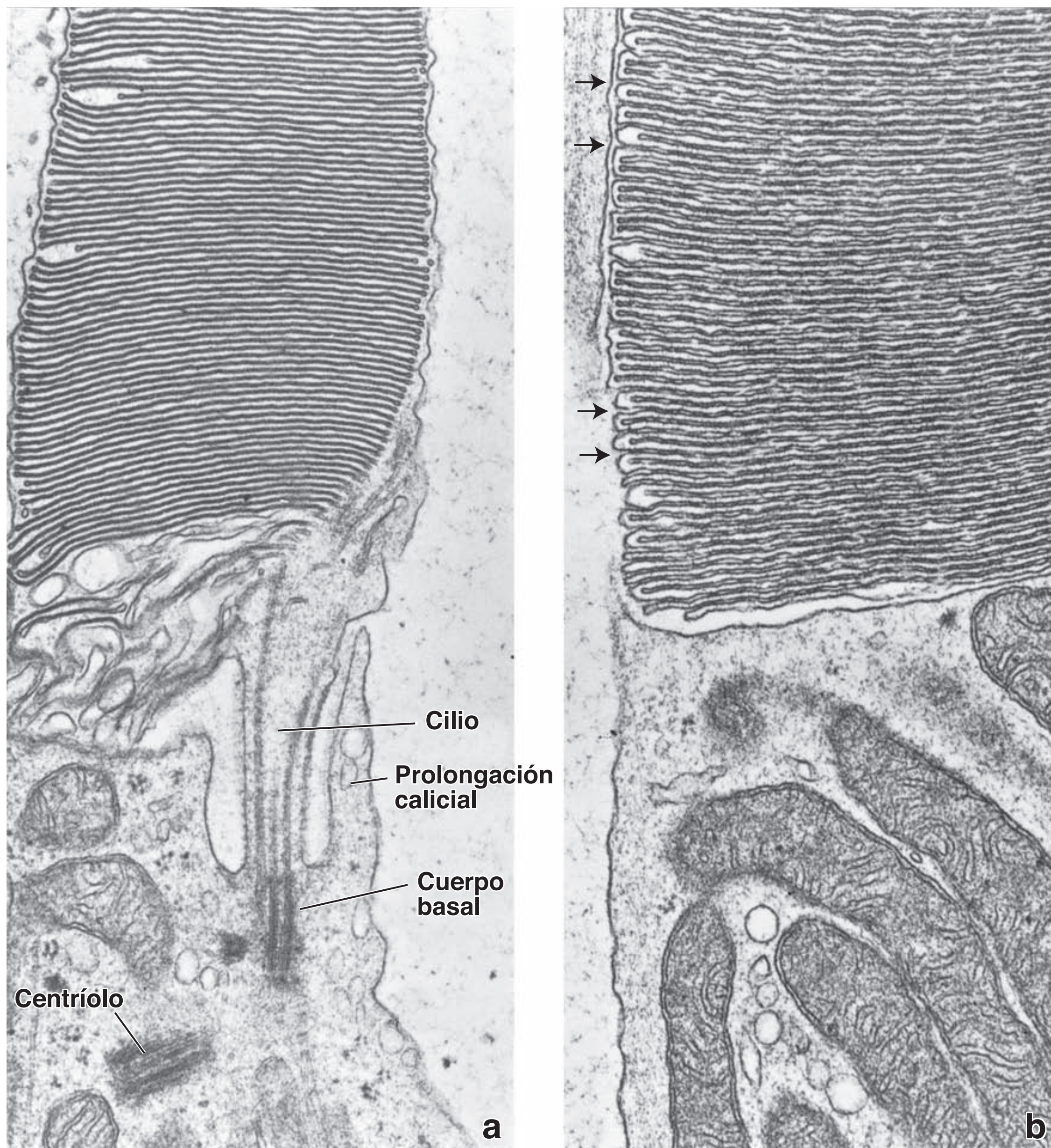


FIGURA 24-12 ▲ Fotomicrografías electrónicas de partes de los segmentos interno y externo de un bastón y un cono. a. Esta fotomicrografía electrónica muestra la unión entre los segmentos interno y externo del bastón. Los segmentos externos contienen los discos aplanados horizontales. El plano de este corte atraviesa el pedículo de conexión y el cilio. Se identifican un centríolo, un cilio y su cuerpo basal y una prolongación calicial. 32 000 ×. **b.** Otra fotomicrografía electrónica que muestra un corte similar de un cono. El interior de los discos en el segmento externo del cono es continuo con el espacio extracelular (*flechas*). 32 000 × (gentileza del Dr. Toichiro Kuwabara)

termina que permanezcan abiertos. La afluencia constante de Na^+ produce la despolarización de células de la membrana plasmática y la liberación continua del neurotransmisor (glutamato) en la unión sináptica con las neuronas bipolares (fig. 24-13).

- Una disminución de la concentración de cGMP dentro del citoplasma del segmento interno de las células fotorreceptoras, se debe a la acción de la fosfodiesterasa. La disociación de cGMP de los conductos de Na^+ cierra con eficacia los conductos y reduce la entrada de Na^+ en la célula, lo que da como resultado la hiperpolarización de la membrana plasmática. La hiperpolarización provoca una disminución de la secreción de glutamato en las sinapsis con las células bipolares, que se detecta y se transmite en forma de impulsos eléctricos (v. fig. 24-13).

El retinal liberado por la opsina vuelve a su conformación original en las células del EPR y las células de Müller.

Después de su liberación, el todo-*trans*-retinal se convierte en todo-*trans*-retinol en el citoplasma de conos y bastones y luego se transporta al citoplasma de las células del EPR (desde los bastones) o tanto a las células del EPR como a las células de Müller (desde los conos). La energía para este proceso la proveen las mitocondrias ubicadas en el segmento interno de estos fotorreceptores. Tanto las células de Müller como las células del EPR participan en la interconversión del todo-*trans*-retinol y el 11-*cis*-retinal, que se transporta de regreso a las células fotorreceptoras para resintetizar la rodopsina. La **proteína específica del epitelio pigmentario de la retina de 65 kDa (RPE65)** participa en esta conversión; Así, el ciclo visual puede comenzar de nuevo.

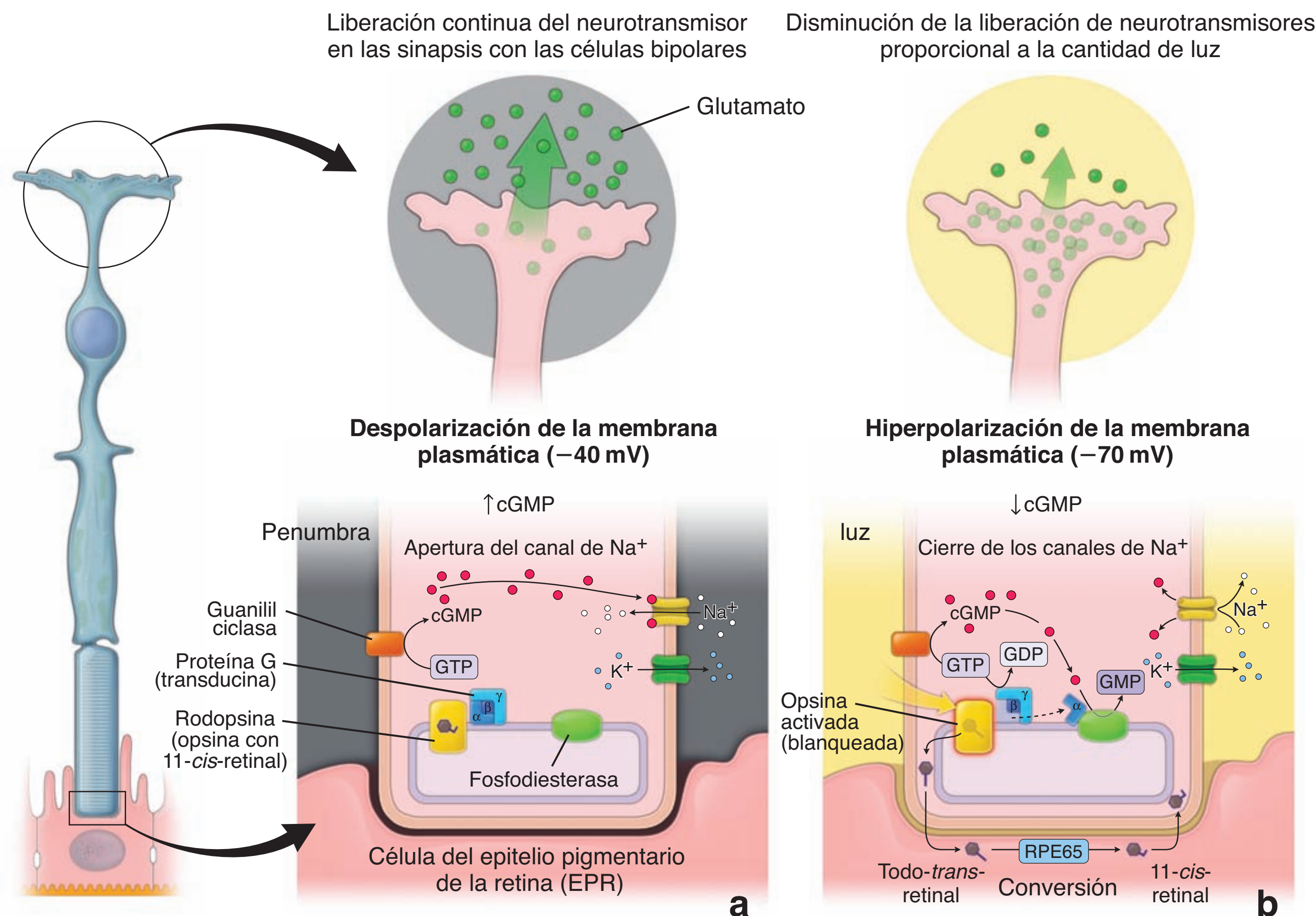


FIGURA 24-13 ▲ Diagrama esquemático del procesamiento visual en la célula fotorreceptora. a. En la penumbra, las concentraciones elevadas de cGMP generadas por la guanilil ciclasa están presentes en el citoplasma del bastón. Algunas de las moléculas de cGMP están adheridas a la superficie citoplasmática de los conductos de Na^+ activados por cGMP, que los mantiene abiertos y genera una entrada continua de Na^+ y la despolarización de la membrana plasmática. Esto tiene como consecuencia una liberación constante del neurotransmisor glutamato en las uniones sinápticas con las neuronas bipolares. También en la penumbra, las moléculas de rodopsina que contienen 11-*cis*-retinal están inactivas. **b.** Después de la exposición a la luz, el 11-*cis*-retinal sufre un cambio conformacional a todo-*trans*-retinal. Esta conversión activa la opsina (una reacción llamada *blanqueo*) y libera el todo-*trans*-retinal en el citoplasma del bastón. La opsina activada interactúa con la proteína G, que posteriormente activa la fosfodiesterasa que descompone la cGMP y, por lo tanto, reduce en forma eficaz la concentración de cGMP en la célula. En esta situación, las moléculas de cGMP se disocian de los conductos de Na^+, lo que resulta en el cierre y la hiperpolarización de la membrana plasmática. Esto se traduce en una disminución de la secreción de glutamato, que es detectada por las neuronas bipolares y se transmite como impulsos eléctricos al cerebro. El retinal liberado de la opsina se convierte de nuevo a su forma original por el complejo enzimático RPE65 en las células RPE y se recicla a las células fotorreceptoras.

Durante el funcionamiento normal de las células fotorreceptoras, los discos membranosos del segmento externo se eliminan y son fagocitados por las células del epitelio pigmentario (fig. 24-14). Se calcula que cada una de estas células es capaz de fagocitar y eliminar de alrededor de 7 500 discos por día. Los discos se recambian continuamente y la cantidad producida tiene que ser igual a la de los discos destruidos.

Tanto los conos como los bastones eliminan discos.

En los bastones, todas las mañanas se produce una **eliminación brusca de discos**, cuando después de un período de sueño, vuelve a entrar la luz en los ojos. El momento de la eliminación de los discos en los conos es más variable. El proceso también permite a estos receptores eliminar el exceso de membrana. Si bien no se entiende por completo, el proceso de eliminación en los conos también altera el tamaño de los discos, de modo que mientras éstos se liberan desde el extremo distal, los conos puedan mantener su forma característica.

La membrana limitante externa (capa 3) está formada por una hilera de zonulae adherentes entre las células de Müller.

La **membrana limitante externa** no es una membrana verdadera. Es una hilera de *zonulae adherentes* que une los extremos apicales de las células de Müller (es decir, el extremo que mira hacia epitelio pigmentario) entre sí y a los bastones y los conos contiguos (v. fig. 24-9). Dado que terminan en la base de los segmentos interiores de los receptores, las células de Müller definen la ubicación de esta capa. Por lo tanto, las evaginaciones de sostén de las células de Müller, sobre las que están apoyados los conos y bastones, son perforadas por los segmentos internos y externos de las células fotorreceptoras. Se cree que

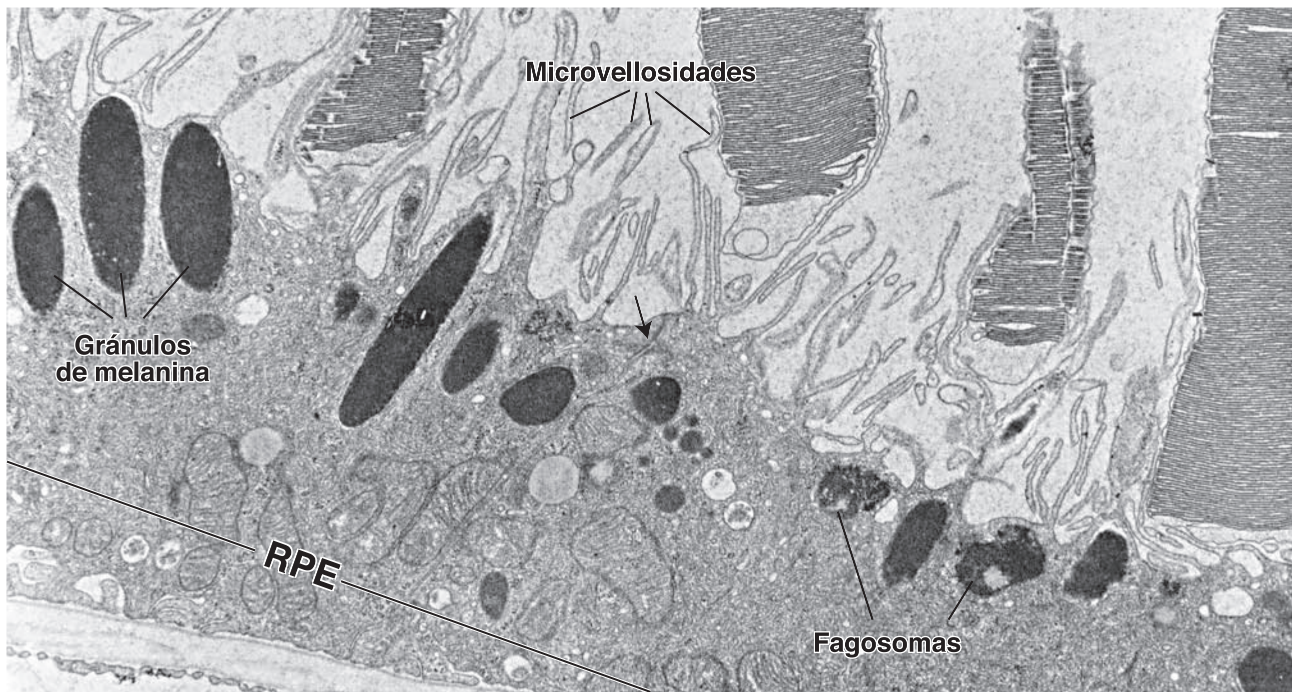


FIGURA 24-14 ▲ Fotomicrografía electrónica del epitelio pigmentario de la retina asociado con los segmentos externos de los conos y bastones. Las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) contienen una gran cantidad de gránulos de melanina alargados, que se aglomeran en la región apical de la célula, desde donde surgen microvellosidades que se extienden hacia los segmentos externos de las células de conos y bastones. En estas células hay muchas mitocondrias y fagosomas. La *flecha* señala la ubicación de un complejo de unión entre dos células contiguas. 20 000 × (gentileza del Dr. Toichiro Kuwabara).

esta capa que es una barrera metabólica que restringe el paso de las moléculas grandes hacia las capas internas de la retina.

La capa nuclear externa (capa 4) contiene los núcleos de los conos y los bastones de la retina.

La región del citoplasma de los bastones que contiene el núcleo está separada del segmento interno por un istmo citoplasmático estrecho. En los conos, los núcleos se encuentran cerca de los segmentos externos y no hay estrechamiento como en los bastones. Los núcleos de los conos se tiñen pálidamente y son más grandes y ovalados que los de los bastones. Los núcleos de los bastones están rodeados sólo por un reborde estrecho de citoplasma. Por el contrario, el citoplasma que rodea los conos es bastante grueso (v. fig. 24-10).

La capa plexiforme externa (capa 5) está formada por las evaginaciones de las células fotorreceptoras y de neuronas.

La **capa plexiforme externa** está formada por las evaginaciones de los bastones y de los conos y de las células horizontales, interplexiformes, amacrinas y bipolares. Las evaginaciones permiten el acoplamiento eléctrico entre las células fotorreceptoras y estas interneuronas especializadas a través de las sinapsis. Una prolongación fina se extiende desde la región del núcleo de cada bastón o cono hasta una porción terminal expandida con varias evaginaciones laterales pequeñas. La porción expandida se llama esférula en los bastones y pedículo en los conos. Lo normal es que muchas células fotorreceptoras converjan en una célula bipolar y formen redes nerviosas intercomunicadas. Sin embargo, los conos situados en la fóvea central establecen sinapsis con una sola célula bipolar. La fóvea también es singular porque allí las capas nerviosas internas de la retina están tan comprimidas que las células fotorreceptoras se orientan de manera oblicua. Las evaginaciones celulares dendríticas horizontales establecen sinapsis con las células fotorreceptoras en toda la retina y así contribuyen a formar las conexiones neuronales complejas de esta capa.

La capa nuclear interna (capa 6) está compuesta por los núcleos de las células horizontales, amacrinas, bipolares, interplexiformes y de Müller.

Las **células de Müller** forman el armazón para toda la retina. Sus evaginaciones rodean las otras células de la retina de manera tan completa que llenan la mayor parte del espacio extracelular. Los extremos basal y apical de las células de Müller forman las membranas limitantes interior y exterior, respectivamente. Las microvellosidades de su superficie apical están ubicadas entre las células fotorreceptoras de los conos y bastones. Los capilares de los vasos retinianos se extienden sólo hasta esta capa. Los bastones y conos realizan sus intercambios metabólicos con los líquidos extracelulares transportados a través de la barrera de la hematorretiniana del EPR.

Los cuatro tipos de células nerviosas de esta capa, las células bipolares, horizontales, interplexiformes y amacrinas, tienen orientaciones distintivas (v. fig. 24-9).

- **Células bipolares**. Sus evaginaciones se extienden hasta las capas plexiformes interna y externa. En las regiones periféricas de la retina, los axones de las células bipolares pasan a la capa plexiforme interna, donde establecen sinapsis con varias células ganglionares. A través de estas conexiones, las células bipolares establecen relaciones sinápticas con múltiples células en cada capa, excepto en la fóvea central, donde las sinapsis serían con una sola de las células ganglionares para permitir una agudeza visual mayor en esta región.

- **Células horizontales**. Sus evaginaciones se extienden hasta la capa plexiforme externa donde se entremezclan con las evaginaciones de las células bipolares. Las células establecen sinapsis con las esférulas de los bastones, los pedículos de los conos y las células bipolares. Se cree que este acoplamiento eléctrico de las células afecta el umbral funcional entre conos y bastones y células bipolares.
- **Células amacrinas**. Sus evaginaciones pasan hacia adentro y contribuyen a una interconexión celular compleja. Se ramifican ampliamente para establecer sinapsis con axones de células bipolares y dendritas de células ganglionares. Además de las células bipolares y ganglionares, las células amacrinas realizan sinapsis en la capa plexiforme interna con células interplexiformes y otras células amacrinas (v. fig. 24-9).
- **Células interplexiformes**. Sus evaginaciones establecen sinapsis en las capas plexiformes interna y externa. Estas células transmiten impulsos desde la primera hacia la segunda.

La capa plexiforme interna (capa 7) consiste en una red compleja de evaginaciones neuronales entremezcladas.

La **capa plexiforme interna** consta de conexiones sinápticas entre axones de neuronas bipolares y dendritas de células ganglionares. También contiene sinapsis entre las evaginaciones entrelazadas de células amacrinas y neuronas bipolares, ganglionares, e interplexiformes. El trayecto de las evaginaciones es paralelo a la membrana limitante interna, por lo que éstas adquieren el aspecto de estriaciones horizontales (v. fig. 24-9).

La capa ganglionar (capa 8) está compuesta por los somas de las neuronas ganglionares, que son grandes y multipolares.

La capa ganglionar está compuesta por los somas de neuronas multipolares grandes que miden 30 μm de diámetro. Estas células nerviosas poseen un núcleo redondeado pálido con nucléolos prominentes y corpúsculos de Nissl en su citoplasma. Del soma neuronal redondeado surge una prolongación axónica que continúa hasta abandonar el ojo como parte del nervio óptico. Las dendritas se ramifican por el extremo opuesto de la célula dentro de la capa plexiforme interna. En las regiones periféricas de la retina, una sola célula ganglionar puede hacer sinapsis con un centenar de células bipolares. Muy por el contrario, en la mácula lútea que rodea la fóvea central, las células bipolares son más pequeñas (algunos autores las llaman *células bipolares enanas*) y, en general, hay una sola sinapsis entre cada una de ellas y una célula ganglionar. En la mayor parte de la retina, las células ganglionares contienen un solo estrato de células. Sin embargo, en la mácula se apilan para formar hasta ocho estratos, aunque desaparecen a la altura de la fóvea central. Dispersas entre las células ganglionares hay células gliales pequeñas con núcleos hipercromáticos (v. fig. 24-9).

La capa de fibras del nervio óptico (capa 9) contiene los axones de las células ganglionares.

Las evaginaciones axónicas de las células ganglionares forman una capa aplanada paralela a la superficie de la retina. Ésta aumenta de espesor conforme los axones convergen en el **disco óptico** (fig. 24-15). Los axones son evaginaciones amielínicas delgadas que miden hasta 5 μm de diámetro (v. fig. 24-9). Los vasos retinianos, incluida la red capilar superficial, están principalmente en esta capa.

La membrana limitante interna (capa 10) es una lámina basal que separa la retina del cuerpo vítreo.

La **membrana limitante interna** forma el límite interno de la retina. Además, es la lámina basal de las células de Müller (v. fig. 24-9). En las personas más jóvenes, los reflejos de la membrana limitante interna producen el brillo retiniano que se ve durante el examen oftalmoscópico del ojo. En las personas mayores, se puede formar una hoja semitranslúcida de células y matriz extracelular en la superficie interna de la retina en conjunción con la membrana limitante interna. Este trastorno se llama **membrana epirretiniana (MER)** o **pliegue macular** y es la cusa de los síntomas clínicos variables, incluidas la distorsión óptica y la visión borrosa. La MER se forma inicialmente por las células del interior de la retina (células de EPR, células de Müller y astrocitos) que comienzan a proliferar y a migrar hacia a la superficie de la membrana limitante interna. Posteriormente, la membrana es infiltrada por macrófagos, fibroblastos y miofibroblastos. Para evitar daños en la retina subyacente, se puede realizar la extirpación quirúrgica del MER.

Regiones especializadas de la retina

La **fóvea central (*fovea centralis*)** aparece como una depresión pequeña (1,5 mm de diámetro), poco profunda situada en el polo posterior del eje óptico del globo ocular. Su región central, conocida como **fovéola**, mide alrededor de 200 μm de diámetro (v. fig. 24-15). En esta región, la mayoría de las capas de la retina están muy reducidas o faltan, a excepción de la capa de fotorreceptores (v. fig. 24-6). Aquí el

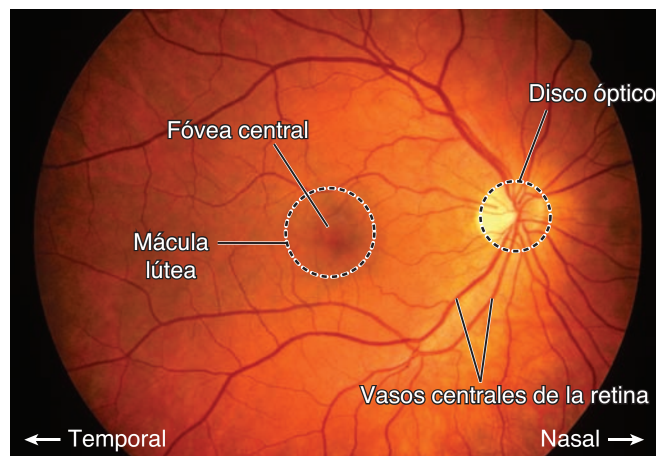


FIGURA 24-15 ▲ Vista de un fondo ocular normal en el examen oftalmoscópico del ojo derecho. El sitio donde los axones convergen para formar el nervio óptico, se llama *disco óptico*. Dado que carece de células fotorreceptoras, el disco óptico es un punto ciego en el campo visual. Desde el centro del nervio óptico (que en clínica se conoce como cúpula óptica), emergen los vasos centrales de la retina. La arteria se divide en ramas superior e inferior, cada una de las cuales a su vez se divide en ramas nasales y temporales (debe observarse las direcciones nasales y temporales en la imagen). Las venas tienen un patrón similar a las tributarias. Lateral con respecto al disco óptico, más o menos a 17 grados o 2,5 veces el diámetro del disco óptico, la región pigmentada carente de vasos sanguíneos y de forma apenas oval corresponde a la mácula lútea. También se la fóvea central, una depresión poco profunda en el centro de la mácula lútea (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldívar).

fotorreceptor se compone enteramente de conos (unos 4 000) más largos y delgados de lo que son en otros lugares y adoptan la forma de bastón. En esta región, la retina está especializada para la discriminación de los recuadros y la visión de los colores. La relación entre conos y células ganglionares es cercana a 1:1. Los vasos retinianos están ausentes en la fóvea, lo que permite que la luz pase sin obstrucciones hasta el segmento exterior del cono. El epitelio pigmentario y la capa coriocapilar adyacentes también están engrosados en esta región.

La **mácula lútea** rodea la fóvea central y mide alrededor de 5,5 mm de diámetro. Es amarillenta debido a la presencia de pigmento amarillo (xantofila). La mácula lútea contiene unos 17 000 conos y adquiere bastones en su periferia. Carece de vasos retinianos. Aquí, las células de la retina y sus evaginaciones, en especial las células ganglionares, se apilan a los lados de la fóvea de modo que la luz llegue sin obstáculos a esta región muy sensible de la retina.

Vasos de la retina

La **arteria** y la **vena centrales de la retina**, vasos que pueden verse y examinarse con un oftalmoscopio, pasan por el centro del nervio óptico para entrar en el bulbo del ojo en el disco óptico (v. fig. 24-2 y pág. 968-969 , sección sobre el desarrollo embrionario del ojo). La arteria central de la retina provee sustancias nutritivas a las capas retinianas internas. La arteria en seguida se divide en ramas superiores e inferiores, que a su vez se vuelven a dividir en ramas nasales y temporales (v. fig. 24-15). Las venas se someten a un patrón similar de ramificación. Al principio, los vasos se encuentran entre el cuerpo vítreo y la membrana limitante interna. Hacia el lateral, se hacen más profundos para distribuirse por las capas retinianas internas. Las ramas de estos vasos forman un plexo capilar que llega a la capa nuclear interna y por lo tanto proporciona sustancias nutritivas a las capas internas de la retina (capas 6 a 10; v. pág. 985-986). El resto de las capas (capas 1 a 5) se nutre por difusión desde la capa vascular coriocapilar de la coroides. Las ramas de la arteria central de la retina no se anastomosan entre sí y por lo tanto se clasifican como **arterias terminales anatómicas**. La inspección de los vasos retinianos y la apariencia del disco óptico durante la oftalmoscopia, no sólo proporciona información valiosa sobre el estado de la vista sino que también ofrece signos clínicos iniciales de una serie de patologías, que incluyen la hipertensión intracraneal elevada, la hipertensión, el glaucoma y la diabetes.

Cristalino

El **cristalino** es una estructura biconvexa, avascular y transparente. Está suspendido de los bordes del cuerpo ciliar por las **fibras zonulares**. La tracción de las fibras zonulares determina que el cristalino se aplane. La liberación de la tensión hace que el cristalino se abombe o acomode para refractar los rayos luminosos originados cerca del ojo para que se enfoquen sobre la retina.

El cristalino tiene tres componentes principales (fig. 24-15):

- **Cápsula del cristalino**, es una lámina basal gruesa de entre 10 μm y 20 μm de espesor producida por las células del epitelio anterior.
- **Epitelio subcapsular**, es una capa cúbica de **células epiteliales del cristalino** presentes sólo en la superficie anterior del cristalino. En el centro de éste, las células epiteliales están en reposo; sin embargo, en la periferia cerca del **ecuador del cristalino**, las células epiteliales proliferan y migran a lo largo de la cápsula posterior del cristalino para diferenciarse en células fibrosas del cristalino maduras.
- **Fibras del cristalino (células fibrosas del cristalino)** derivan de células epiteliales del cristalino. Conforme las células fibrosas del cristalino se diferencian, sufren una elongación masiva y pierden todos sus orgánulos, incluidos los núcleos que forman la **zona de libre del orgánulo**.

La **cápsula del cristalino**, compuesta principalmente por colágeno tipo IV y proteoglucanos, es elástica. Es más gruesa en el ecuador donde se fijan las fibras de la zónula.

Las **uniones de hendidura** conectan las células cúbicas del epitelio subcapsular. Tienen pocos orgánulos citoplasmáticos y se tiñen pálidamente. La región apical de la célula está orientada hacia el centro del cristalino y hacia las **fibras del cristalino**, con las que forman complejos de unión. El cristalino aumenta de tamaño durante el crecimiento normal y después continúa la producción de nuevas fibras a un ritmo cada vez menor durante toda la vida. Las fibras del cristalino nuevas se desarrollan a partir de las células epiteliales subcapsulares situadas cerca del ecuador (v. fig. 24-16). Las células en esta región aumentan en altura y después se diferencian en fibras del cristalino.

Conforme se desarrollan, las fibras del cristalino se alargan mucho y aparecen como estructuras finas y aplanadas. Pierden sus núcleos y otros orgánulos y se llenan de proteínas llamadas **cristalinas**. Las fibras del cristalino maduras alcanzan una longitud de 7 mm a 10 mm, un ancho de 8 μm a 10 μm y un espesor de 2 μm. En el cristalino adulto, sólo las fibras del cristalino de la región ultraperiférica mantienen su núcleo y sus orgánulos. Cerca del centro, en el **núcleo del cristalino**, las fibras se comprimen y condensan en un grado tal que se torna imposible reconocerlas individualmente. El núcleo del cristalino es una zona libre de orgánulos y se compone de células establecidas durante el desarrollo embrionario y fetal. Las fibras del cristalino se unen en sus extremos apical y basal mediante uniones especializadas llamadas *suturas*. A pesar de su densidad y contenido proteico, es normal que el cristalino sea transparente (v. fig. 24-16). La alta densidad de fibras del cristalino dificulta la obtención de cortes histológicos de rutina carentes de artefactos.

El envejecimiento produce cambios en el cristalino.

Con el envejecimiento, el cristalino pierde en forma gradual su elasticidad y la capacidad de acomodación. Este trastorno, llamado **presbicia**, suele aparecer en la cuarta década de la vida. Se corrige fácilmente mediante el uso de gafas de lectura o con una lupa.

La pérdida de transparencia del cristalino o de su cápsula también es un trastorno bastante común asociado con el envejecimiento. Esta patología, llamada **cataratas (facomatosis)**, puede ser causada por cambios conformacionales de las proteínas. La aparición de cataratas también puede estar relacionada con procesos patológicos, enfermedades metabólicas hereditarias o de otro tipo, traumatismos o exposición a

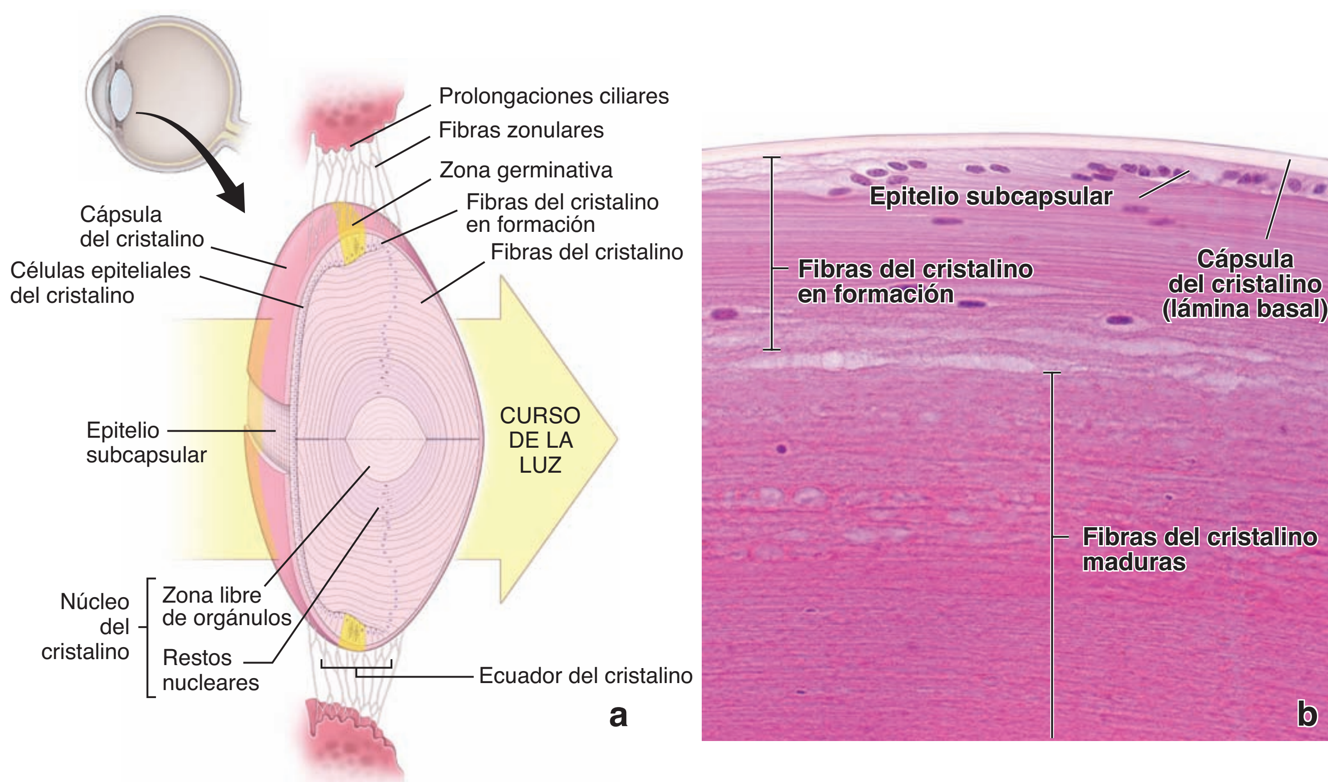


FIGURA 24-16 ▲Estructura del cristalino. a. Este dibujo esquemático del cristalino suspendido de las evaginaciones ciliares por fibras zonulares, indica sus componentes estructurales. Debe notarse que la cápsula del cristalino está formada por la lámina basal de las fibras del cristalino y del epitelio subcapsular situado en la superficie anterior del cristalino. Una parte de la cápsula se eliminó en este dibujo para mostrar el epitelio subyacente. También debe considerarse la ubicación de la zona germinativa (*amarillo*) en el ecuador del cristalino, donde las células se dividen y se diferencian en células fibrosas del cristalino. El centro libre de orgánulos del cristalino está ocupado por el núcleo. **b.** Esta fotomicrografía de gran aumento de la zona germinativa del cristalino (cerca de su ecuador) muestra el proceso activo de formación de la fibra del cristalino a partir del epitelio subcapsular. Debe observarse la cápsula del cristalino gruesa y la capa subyacente de núcleos de fibras del cristalino durante su diferenciación. Las fibras del cristalino maduras no poseen núcleos. 570 ×.

agentes nocivos (p. ej., radiación ultravioleta). Las cataratas, que deterioran significativamente la visión, suelen corregirse mediante procedimientos quirúrgicos en los que se extirpa el cristalino y se reemplaza por una lente de plástico que se implanta en la cámara posterior.

Cuerpo vítreo

El cuerpo vítreo es la sustancia gelatinosa transparente que ocupa la cámara vítrea del segmento posterior del ojo.

El **cuerpo vítreo** está fijado en forma laxa a las estructuras vecinas, incluida la membrana limitante interna de la retina. La porción principal del cuerpo vítreo es un gel homogéneo que contiene alrededor del 99 % de agua (humor vítreo), colágeno, glucosaminoglucanos (sobre todo hialuronano) y una pequeña población de células llamadas **hialocitos**. Se cree que estas células son responsables de la síntesis de las fibrillas colágenas y los glucosaminoglucanos. En preparados de rutina con hematoxilina y eosina (H&E) los hialocitos son difíciles de ver. A menudo, presentan un RER y un aparato de Golgi bien desarrollado. En la periferia del cuerpo vítreo a veces se ven fibroblastos y macrófagos. El **conducto hialoideo** (o **conducto de Cloquet**), que no siempre es visible, atraviesa el centro del cuerpo vítreo de la papila óptica en dirección a la cápsula posterior del cristalino. Es el remanente de la vía por donde transcurre la arteria hialoidea durante el desarrollo ocular.

Estructuras accesorias del ojo

La conjuntiva reviste el espacio entre la superficie interna de los párpados y la superficie anterior del globo ocular alrededor de la córnea.

La **conjuntiva** es una membrana mucosa delgada y transparente que se extiende sobre la esclera desde el limbo corneoescleral situado en el margen periférico de la córnea (conjuntiva ocular) y reviste la superficie interna de los párpados (conjuntiva palpebral). Se compone de un **epitelio cilíndrico estratificado** que contiene numerosas **células caliciformes** y se localiza sobre una lámina propia compuesta por tejido conjuntivo laxo. La secreción de células caliciformes es un componente de las lágrimas que bañan el globo ocular. La **conjuntivitis**, una inflamación de la conjuntiva que vulgarmente se llama ojo rojo, se caracteriza por enrojecimiento, irritación y lagrimeo de los ojos. Para más información clínica, debe consultarse el cuadro 24-5.

La función primaria de los párpados es proteger el globo ocular.

La piel de los párpados es fina y elástica para adaptarse a su movimiento. Dentro de cada párpado hay un soporte flexi-

CUADRO 24–5 Correlación clínica: conjuntivitis

La **conjuntivitis**, también conocida como ojo rojo, es la inflamación de la conjuntiva. Puede estar focalizada tanto en la conjuntiva palpebral como en la conjuntiva ocular. Las personas pueden presentar síntomas y signos relativamente inespecíficos que incluyen enrojecimiento, irritación y aumento de la secreción lagrimal (fig. C24-5.1). Los síntomas también pueden simular la presencia de un cuerpo extraño. El uso prolongado de lentes de contacto puede causar una conjuntivitis alérgica o bacteriana y puede ser el primer signo una oftalmopatía más grave (es decir, úlcera de la córnea). En general, el trastorno que dura menos de 4 semanas se clasifica como **conjuntivitis aguda** y el que se extiende durante un período más largo se designa **conjuntivitis crónica**.

La conjuntivitis aguda es causada muy comúnmente por bacterias; una variedad de virus, entre los que se encuentran el VIH, virus varicela-Zoster (VZV) y el virus del herpes simple (HSV) o reacciones alérgicas. La conjuntivitis bacteriana a menudo produce una secreción purulenta opaca que contiene leucocitos y células epiteliales descamadas. En el examen ocular, la secreción purulenta y las papilas conjuntivas contribuyen al diagnóstico diferencial entre la etiología bacteriana y vírica. La conjuntivitis por virus es muy común en los adultos. Desde el punto de vista clínico, se presenta como un enrojecimiento difuso de la conjuntiva con folículos linfáticos particularmente abundantes en la conjuntiva palpebral, que a menudo se acompañan de linfadenomegalias preauriculares. La conjuntivitis vírica es muy contagiosa y suele asociarse con una infección reciente de las vías respiratorias superiores. Debe aconsejarse a los pacientes que eviten tocarse los ojos, que se laven las manos con frecuencia y que eviten compartir toallas y paños para el secado de manos.

La conjuntivitis bacteriana se suele tratar con colirios o pomadas antibióticas. Para la etiología vírica, no se necesita tratamiento antimicrobiano. Sin embargo, el manejo conservador con lágrimas artificiales para mantener el ojo lubricado puede aliviar los síntomas.

Aunque no hay una cura para la conjuntivitis por virus, el alivio sintomático puede lograrse mediante la aplicación de compresas tibias y lágrimas artificiales. Para los casos más graves, pueden prescribirse colirios con corticosteroides para reducir el malestar de la inflamación. Sin embargo, el uso prolongado de colirios con corticosteroides incrementa el riesgo de sufrir efectos colaterales. Para el tratamiento de las infecciones complementarias también pueden usarse colirios con antibióticos. La conjuntivitis vírica suele resolverse en 3 semanas. Sin embargo, en los casos rebeldes, puede tardar más de un mes.



FIGURA C24-5.1 ▲ Conjuntivitis. Esta fotografía de la parte inferior del globo ocular con el párpado inferior rebatido muestra una conjuntiva infectada. Los vasos sanguíneos dilatados de la conjuntiva son responsables del enrojecimiento moderado del ojo afectado con tumefacción conjuntival. Con frecuencia, puede verse una secreción moderada límpida (en la conjuntivitis alérgica) o purulenta (en la conjuntivitis bacteriana) (gentileza del Dr. Renzo A. Zaldívar).

ble, el **tarso**, formado por tejido fibroso y elástico denso. Su margen libre inferior se extiende hasta el margen palpebral y en su borde superior se fijan las fibras musculares lisas del **músculo tarsal superior (de Müller)**. La superficie posterior de los tarsos está revestida por la conjuntiva (fig. 24-17). El **músculo orbicular del ojo**, uno de los músculos de la mímica, forma una lámina ovalada fina de fibras osteomusculares orientadas de manera circular que cubren el tarso. Además, el tejido conjuntivo del párpado superior contiene fibras tendinosas del **músculo elevador del párpado superior** que levanta el pliegue palpebral superior (v. fig. 24-17). Además de las glándulas sudoríparas ecrinas, que vierten sus secreciones directamente sobre la piel, el párpado contiene otros cuatro tipos principales de glándulas (v. fig. 24-17):

- **Glándulas tarsales (glándulas de Meibomio)**, que son glándulas sebáceas largas incluidas dentro de los tarsos; aparecen como estrías verticales amarillas en el tejido subconjuntivial. En el párpado superior hay unas 25, mientras que el párpado inferior sólo tiene unas 20. La secreción sebácea de estas glándulas forma una capa oleosa sobre la superficie de la película lagrimal que retarda la evaporación de la capa normal de lágrimas. El bloqueo del drenaje de la secreción de la glándula tarsal produce **chalazión** (lipogranuloma de la glándula tarsal), una inflamación de la glándula tarsal. Suele presentarse como quiste indoloro del párpado superior que desaparece después de unos meses sin ningún tratamiento.
- **Glándulas sebáceas de las pestañas (glándulas de Zeis)**, que son pequeñas glándulas sebáceas modificadas, que se comunican con los folículos en donde vierten sus secreciones. La infección bacteriana de estas glándulas sebáceas provoca un orzuelo (lat. *hordeolum*), un enrojecimiento elevado y doloroso de la zona afectada del párpado.
- **Glándulas apocrinas de las pestañas (glándulas de Moll)**, que son glándulas sudoríparas pequeñas de conductos excretores sinuosos no ramificados que se inician como espirales simples.
- **Glándulas lagrimales accesorias**, que son glándulas tuboalveolares compuestas serosas con luces distendidas. Están ubicadas en la superficie interna de los párpados superiores **(glándulas de Wolfring)** y en el fórnix del saco conjuntival **(glándulas de Krause)**.

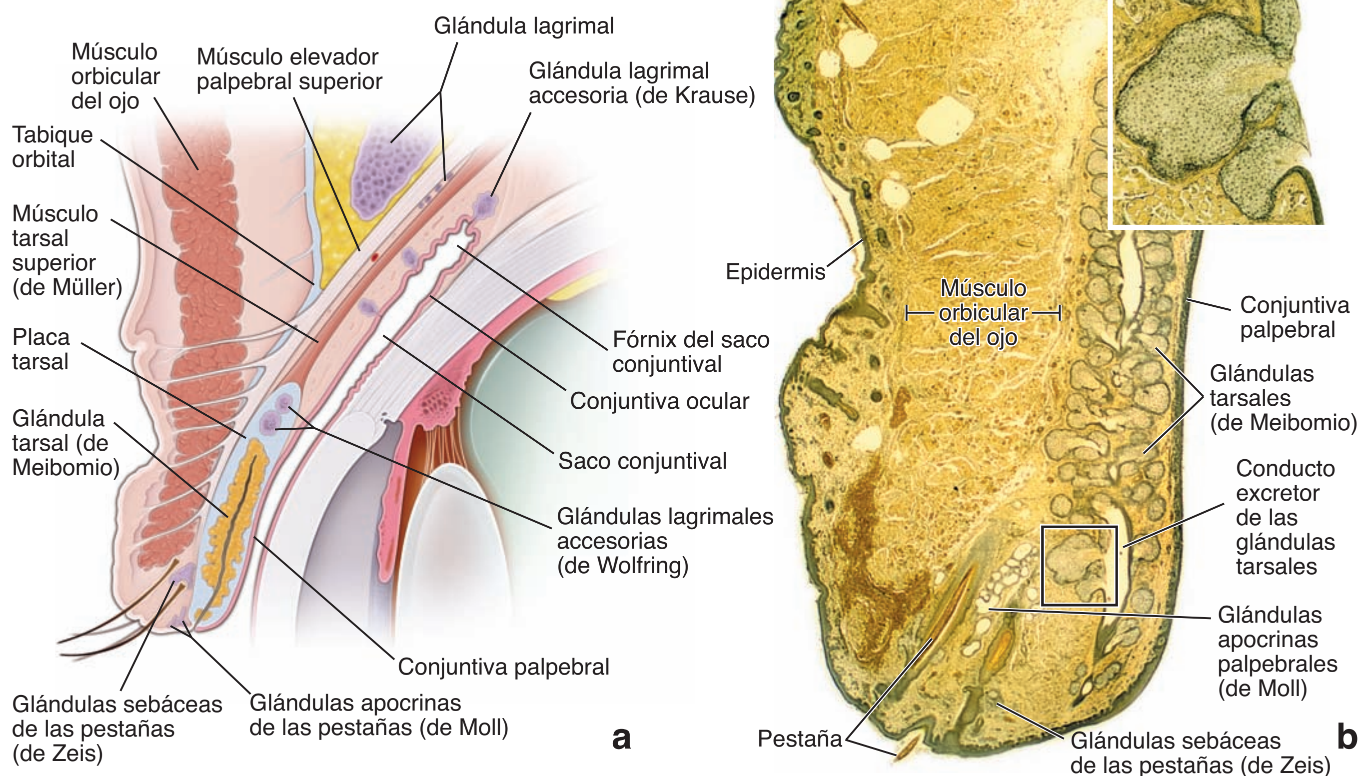


FIGURA 24-17 ▲Estructura del párpado. a. Este dibujo esquemático del párpado muestra la piel, los anexos cutáneos, algunos músculos y tendones, el tejido conjuntivo, y la conjuntiva. Debe notarse la distribución de muchas glándulas pequeñas asociadas con el párpado y debe observarse el reflejo de la conjuntiva palpebral a la altura del fórnix del saco lagrimal para convertirse en la conjuntiva ocular. **b.** Fotomicrografía de un corte sagital del párpado teñido con ácido pícrico para que se vean mejor los componentes epiteliales de la piel y la gran cantidad de glándulas. En este preparado, el tejido muscular (es decir, el músculo orbicular del ojo) está teñido de *amarillo* y las células epiteliales de la piel, la conjuntiva y el epitelio glandular están teñidos de *verde*. Debe destacarse la abundancia de glándulas dentro del párpado. La glándula tarsal (de Meibomio) es la más grande y se encuentra dentro del tejido conjuntivo denso de las placas tarsales. Esta glándula sebácea secreta hacia los conductos excretores que desembocan sobre la superficie palpebral. 20 ×. **Recuadro.** Más aumento de una glándula tarsal incluida en el *cuadrado*, que muestra la estructura de una glándula holocrina típica. 60 ×.

Todas las glándulas del párpado humano están inervadas por neuronas del sistema nervioso autónomo y su secreción se sincroniza con las glándulas lagrimales por un neurotransmisor común, el polipéptido intestinal vasoactivo (VIP).

Las **pestañas** emergen desde el borde anterior del margen del párpado, por delante de los orificios de las glándulas de Meibomio. Las pestañas son pelos cortos, rígidos, curvos que se distribuyen en dos o tres hileras. Las pestañas en el borde de un mismo párpado pueden tener diferentes longitudes y diámetros.

La glándula lagrimal produce las lágrimas que humedecen la córnea y se introducen en el conducto nasolagrimal.

Las lágrimas son producidas por las **glándulas lagrimales** y en menor grado por las glándulas lagrimales accesorias. La glándula lagrimal se encuentra debajo de la conjuntiva en el ángulo lateral superior de la órbita (fig. 24-18). La glándula lagrimal consiste en varios lóbulos individuales de adenómeros tubuloacinares serosos. Los ácinos tienen una luz grande formada por células cilíndricas. Las células mioepiteliales, situadas debajo de las células epiteliales dentro de la lámina basal, contribuyen a la excreción de las lágrimas. De la glándula lagrimal surgen unos 12 conductos excretores en el receso de la conjuntiva justo debajo del párpado superior, conocido como el **fórnix del saco conjuntival**.

Las lágrimas abandonan la superficie ocular a través de los **puntos lagrimales**, orificios pequeños de **conductillos lagrimales**, localizadas en el ángulo medial. Los conductillos superior e inferior se unen para formar el **conductillo lagrimal común**, que desemboca en el saco lagrimal. El saco se continúa con el **conducto nasolagrimal**, que desemboca en la cavidad nasal por debajo del cornete inferior. El saco lagrimal y el conducto nasolagrimal están tapizados por un epitelio seudoestratificado ciliado. La **dacriocistitis** es una inflamación del saco lagrimal que a menudo se debe a una obstrucción del conducto nasolagrimal. Puede ser aguda, crónica o congénita. Por lo general, afecta a personas mayores y con mucha frecuencia es secundaria a la estenosis de los conductillos lagrimales.

Las lágrimas protegen el epitelio corneal y contienen agentes antibacterianos y protectores contra la luz ultravioleta.

Las **lágrimas** mantienen húmedos la conjuntiva y epitelio corneal y eliminan los materiales extraños de la superficie del ojo a medida que fluyen a través de la córnea hacia el ángulo interno del ojo (v. fig. 24-18). La película lagrimal delgada que cubre la superficie de la córnea no es homogénea sino que es una mezcla de productos secretados por las glándulas lagrimales, las glándulas lagrimales accesorias, las células cali-

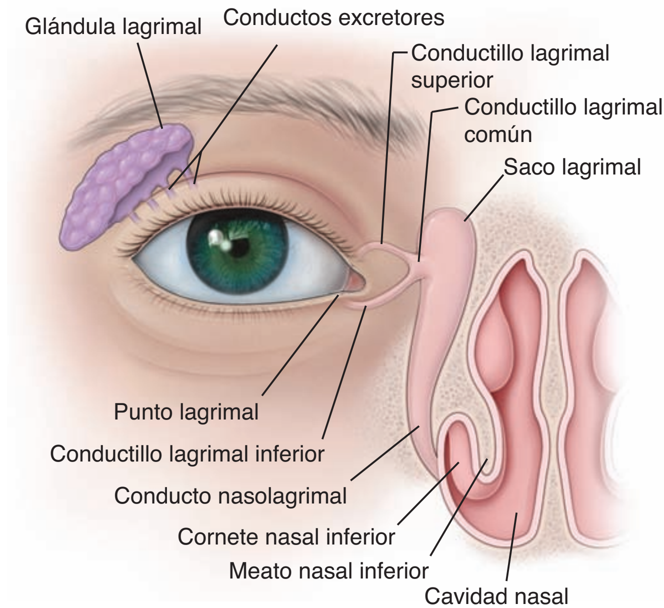


FIGURA 24-18 ▲ Diagrama esquemático del ojo y del aparato lagrimal. En este dibujo se muestra la ubicación de la glándula lagrimal y de los componentes del aparato lagrimal, que drena las lágrimas hacia la cavidad nasal.

ciformes de la conjuntiva y las glándulas tarsales del párpado. La película lagrimal contiene proteínas (albúminas lagrimales, lactoferrina), enzimas (lisozima), lípidos, metabolitos, electrolitos y fármacos, estos últimos en el caso de haberse administrado.

La proteína catiónica lagrimal lactoferrina aumenta la actividad de los agentes antimicrobianos como la lisozima.

La contracción coordinada de los músculos extrínsecos del ojo mueve el globo ocular dentro de la órbita.

Hay seis músculos que se fijan a cada globo ocular (también llamados **músculos extraoculares** o **extrínsecos**). Estos son los músculos rectos medial, lateral, superior, e inferior y los músculos oblicuos superior e inferior. El músculo oblicuo superior está inervado por el nervio troclear (nervio craneal IV). El músculo recto lateral está inervado por el nervio abducens (nervio craneal VI). Todos los demás músculos extraoculares están inervados por el nervio oculomotor común (nervio craneal III). La acción combinada y controlada con precisión de estos músculos permite el movimiento vertical, lateral y de rotacional del globo ocular. Las acciones de los músculos de los dos ojos normalmente están coordinadas de modo que el movimiento de ambos globos oculares coincide (**mirada conjugada**).



Puntos esenciales
Ojo

GENERALIDADES DEL OJO

- El **ojo** es un órgano sensorial especializado, par, que provee el sentido de la vista.
- Los tejidos del ojo derivan del **neuroectodermo** (retina), del **ectodermo** superficial (cristalino, epitelio de la córnea) y del **mesodermo** (esclera, estroma de la córnea, capa vascular).
- El globo ocular está compuesto por tres capas estructurales: la **capa esclerocorneal (fibrosa)** externa que consiste en la córnea transparente y la esclera blanca y opaca; la **capa vascular** media que consiste en la coroides, el cuerpo ciliar y el iris y la capa interna, la **retina**.
- Las capas del ojo y del cristalino sirven como límites para las tres cámaras: la **cámara anterior** y **cámara posterior**, que están llenas de humor acuoso y la **cámara vítrea**, que está ocupada por un gel transparente, el **cuerpo vítreo**.
- El **humor acuoso** es secretado por las evaginaciones ciliares en la cámara posterior. Desde allí fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior, donde drena dentro del **ángulo iridocorneal** hacia el seno **venoso escleral (conducto de Schlemm)**.

CAPAS EN LA PARED DEL GLOBO OCULAR

- La **córnea** es transparente y se compone de cinco capas (a partir de la superficie anterior): **epitelio corneal** (epitelio plano estratificado sin estrato córneo), **membrana de Bowman** (membrana basal anterior del epitelio corneal), **estroma corneal** avascular gruesa, **membrana de Descemet** (membrana basal posterior del endotelio corneal) y **endotelio corneal**.
- La **esclera** es opaca y está compuesta principalmente de tejido conjuntivo denso. Se comunica con la córnea en el **limbo esclerocorneal**, que contiene **mastocitos corneolimbales**.
- El **iris**, que surge del cuerpo ciliar y de su apertura (**pupila**) es controlado por fibras musculares suaves del **músculo esfínter de la pupila** y por la capa de células mioepiteliales del **músculo dilatador de la pupila**. Su superficie posterior está revestida por epitelio pigmentario y contiene una estroma con melanocitos abundantes.
- El **cuerpo ciliar** se encuentra entre el iris y la coroides. Contiene **evaginaciones ciliares** que secretan humor acuoso, fija **fibras zonulares** que suspenden el cristalino y contiene **músculo ciliar** que altera la forma del cristalino durante la **acomodación del cristalino**.
- El cristalino es una estructura biconvexa avascular, transparente, que está suspendida entre los márgenes del cuerpo ciliar. Consiste en una **cápsula del cristalino**, **epitelio subcapsular** y **células de cristalino**.
- La **coroides** es parte del estrato vascular y tiene una **capa coriocapilar** interna que contiene vasos sanguíneos que proveen sustancias nutritivas a la retina y una **membrana de Bruch** externa que sirve como lámina basal, para las céluas pigmentarias endoteliales y retinianas.
- La **retina** deriva de las capas interna y externa de la cúpula óptica. Se compone de dos capas básicas: la **retina nerviosa** es la capa interna que contiene células fotorreceptoras y **epitelio pigmentario retiniano (EPR)** es la capa externa que se conecta a la coroides.
- La **retina** contiene diez capas de células y sus evaginaciones. Las células principales de la retina incluyen **fotorreceptores** (conos y bastones), **neuronas de conducción** (neuronas bipolares y células ganglionares), **neuronas de asociación** y **células de sostén** (p. ej., células de Müller).
- El **epitelio pigmentario de la retina** (capa 1) es la capa más externa de la retina y **absorbe la luz refractada**, contribuye a la barrera hematorretiniana, restaura la fotosensibilidad de los pigmentos visuales y **fagocita los discos membranosos** de los conos y bastones.
- Los **bastones** (capa 2) son los más abundantes (120 millones) en la retina y detectan la intensidad de la luz con sus segmentos cilíndricos externos. Los **conos** (capa 2) son menos abundantes (7 millones) y con su segmento cónico externo detectan tres longitudes de onda diferentes de luz correspondientes a los colores primarios: azul, verde y rojo.
- Los bastones contienen el pigmento visual **rodopsina** que están compuestos por **opsina** y un pequeño compuesto absorbente de luz, el **retinal**. Los conos contienen el pigmento visual **yodopsina**.
- La conversión de la luz en impulsos nerviosos en los fotorreceptores se llama **procesamiento visual**. Se trata de una reacción fotoquímica basada en la conversión de

11-*cis*-retinal en **todo-*trans*-retinal** en la rodopsina. Esto se produce por la activación de la opsina, que a su vez activa la proteína G e hiperpolariza la membrana celular de los fotorreceptores que se detectan mediante las neuronas bipolares como un impulso.

- La **membrana limitante externa** (capa 3) está formada por una hilera de *zonulae adherentes* entre las células de Müller.
- La **capa nuclear externa** (capa 4) contiene los núcleos de los bastones y conos y la **capa plexiforme externa** (capa 5) contiene sus evaginaciones, que establecen sinapsis con las células horizontales, amacrinas y bipolares (los núcleos de estas células residen en capa nuclear interna [capa 6]).
- Los axones de las células en la capa plexiforme externa establecen sinapsis en la **capa plexiforme interna** (capa 7) con las células ganglionares, cuyos cuerpos celulares residen en la **capa celular ganglionar** (capa 8). Estas células envían axones a la capa de fibras del nervio óptico (capa 9), que forma el nervio óptico.
- La **membrana limitante interna** (capa 10) se compone de una lámina basal que separa la retina del cuerpo vítreo.

ESTRUCTURAS ACCESORIAS DEL OJO

- Los **párpados** se componen de piel, placas tarsales, parte del **músculo orbicular** de los párpados, fibras del tendón del **músculo elevador palpebral superior** (en el párpado superior) y la conjuntiva palpebral.
- La **conjuntiva** se compone de **epitelio cilíndrico estratificado** con **células caliciformes**. Reviste el espacio entre la superficie interna del párpado y la superficie anterior del ojo lateral a la córnea.
- Las **glándulas tarsales (glándulas de Meibomio)** son glándulas sebáceas largas incluidas en los tarsos de los párpados superior e inferior.
- La **glándula lagrimal** produce lágrimas que humedecen la córnea y atraviesan el conducto nasolagrimal hacia la cavidad nasal.

LÁMINA 104 Ojo I

El **ojo** humano es un órgano sensorial complejo que provee el sentido de la vista. La pared del ojo consta de tres capas o túnicas concéntricas: la **retina**, la capa interna; la **úvea**, la capa media o vascular y la **esclerocornea**, la capa fibrosa externa. A menudo el ojo se compara con una simple cámara fotográfica con una lente para capturar y enfocar la luz, un diafragma para regular la cantidad de rayos luminosos y una película para registrar las imágenes. En el ojo, la **córnea** y el **cristalino** concentran y enfocan la luz sobre la **retina**. El **iris**, que se encuentra entre la córnea y el cristalino, regula el tamaño de la pupila a través de la cual la luz entra en el ojo. Las **células fotorreceptoras** (**conos** y **bastones**) de la retina detectan la intensidad (bastones) y el color (conos) de la luz que les llega y codifican los distintos parámetros de transmisión al cerebro a través del nervio óptico (nervio craneal II).

El ojo mide 25 mm de diámetro. Está sostenido en la órbita ósea por seis músculos estriados extrínsecos que controlan su movimiento. Los músculos extraoculares se coordinan de modo que ambos ojos se muevan sincrónicamente con cada movimiento y de forma simétrica alrededor de su propio eje central. Una capa gruesa de tejido adiposo lo rodea parcialmente y lo amortigua mientras se mueve dentro de la órbita.



Dibujo modificado del ojo humano, perspectiva meridional de E. Sobotta.

La capa más interna es la **retina** (*R*), que consta de varios estratos celulares. Entre ellos se encuentran las células receptoras (conos y bastones), las neuronas (p. ej., células bipolares y ganglionares), las células de sostén y un epitelio pigmentado (v. lámina 105). Los componentes receptores de la retina están ubicados en las tres quintas partes posteriores del globo ocular. En el límite anterior de la capa receptora, la **ora serrata** (*OS*), la retina se adelgaza y sus componentes no receptores continúan hacia adelante para cubrir la parte posterior o superficie interna del **cuerpo ciliar** (*CB*) y del **iris** (*I*). Esta prolongación anterior no receptora de la capa interna está muy pigmentada y el pigmento (melanina) se ve en la forma del borde interno negro de estas estructuras.

La **úvea**, que es la capa media del globo ocular, se compone de la coroides, el cuerpo ciliar y el iris. La coroides es una capa vascular; es bastante delgada y difícil de distinguir en la figura adjunta, excepto por su ubicación. De acuerdo con esto, la **coroides** (*Ch*) se identifica justo por fuera de la capa pigmentada de la retina. También está muy pigmentada; el pigmento se ve como una capa bien definida en varios sitios del corte.

Por delante de la ora serrata, la úvea aumenta de espesor; aquí, se llama cuerpo ciliar (*CB*). Éste contiene el músculo ciliar (v. lámina 106), que efectúa los ajustes del cristalino para enfocar la luz. El cuerpo ciliar también posee evaginaciones a las que se unen las fibras zonulares. Estas fibras funcionan como ligamentos suspensorios del cristalino (*L*). El iris (*I*) es el componente más anterior de la úvea y contiene una abertura central, la pupila.

La capa más externa del globo ocular, la **túnica fibrosa**, consiste en la **esclera** (*S*) y la **córnea** (*C*). Ambas contienen fibras colágenas como su elemento estructural principal; sin embargo, la córnea es transparente mientras que la esclera es opaca. Los músculos extrínsecos del ojo se insertan en la esclera y producen los movimientos del globo ocular. Éstos no están incluidos en el preparado a excepción de dos regiones pequeñas de inserción muscular (*flechas*) situadas *abajo a la izquierda* y *arriba en el centro* de la ilustración. En la parte posterior, la esclera es atravesada por el **nervio óptico** (*ON*). La depresión profunda en la retina nerviosa, lateral al nervio óptico (arriba del *ON* en esta figura) está la fóvea central (*FC*), que es la región más delgada y más sensible de la retina nerviosa.
El cristalino se considera en la lámina 107. Justo por detrás del cristalino está la gran cavidad ocular, llamada **cavidad vítrea** (*V*), que se llena con un material espeso gelatinoso, conocido como humor o cuerpo vítreo. Por delante del cristalino hay dos compartimentos oculares adicionales, llenos de líquido, la **cámara anterior** (*CA*) y la **cámara posterior** (*PC*), separadas por el iris.

AC, cámara anterior
C, córnea
CB, cuerpo ciliar
Ch, coroides
FC, fóvea central
I, iris
L, cristalino
ON, nervio óptico
OS, ora serrata
PC, cámara posterior
R, retina
S, esclera
V, cavidad vítrea
Flechas, inserciones musculares

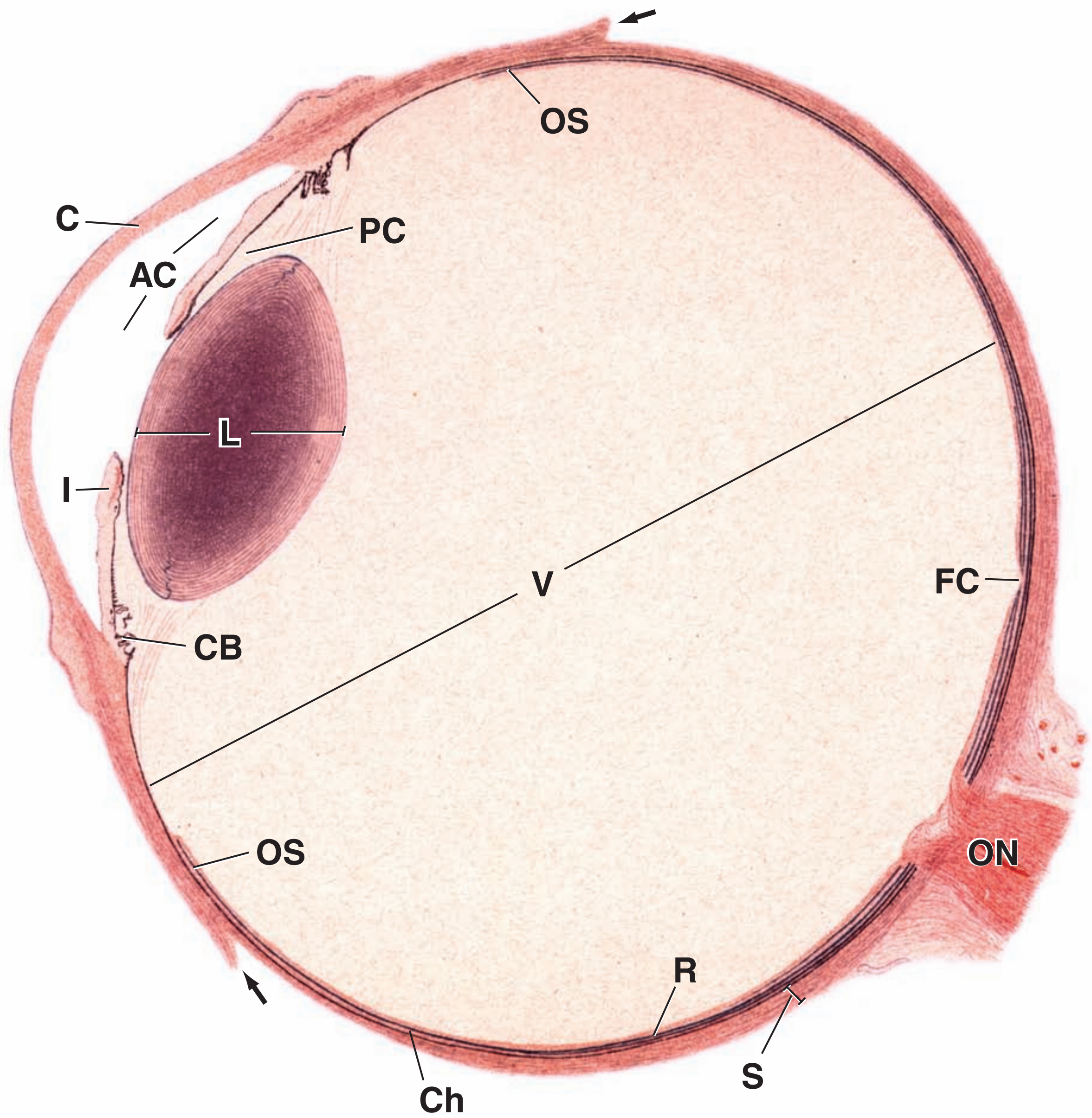

OS
C
PC
AC
L
I
V
FC
CB
OS
ON
R
S
Ch

LÁMINA 105 Ojo II: Retina

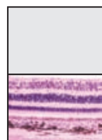
La **retina** y el **nervio óptico** son una prolongación del encéfalo anterior. La cubierta fibrosa del nervio óptico es una extensión de las meninges cerebrales. La retina nerviosa es una estructura multiestratificada compuesta por fotorreceptores (conos y bastones); neuronas, algunas de las cuales están especializados en la forma de neuronas de conducción y de asociación y células de sostén (**células de Müller**). Por fuera de la retina nerviosa hay una capa de epitelio pigmentario (**EPR**) cilíndrico simple. Las células de Müller son comparables con la glía del resto del sistema nervioso central. Las evaginaciones de las células de Müller se ramifican por casi todo el espesor de la retina. La membrana limitante interna es la lámina basal de estas células; la membrana limitante externa es en realidad una línea formada por los complejos de unión entre las evaginaciones de estas células y las **células fotorreceptoras**. Las neuronas de la retina están ordenadas secuencialmente en tres capas: (1) una capa profunda de conos y bastones; (2) una capa intermedia de **células bipolares**, **horizontales** y **amacrinas** y (3) una capa superficial de células ganglionares. Los impulsos nerviosos originados en los bastones y los conos se transmiten a la capa intermedia y después a las células ganglionares. Las conexiones sinápticas se producen en la **capa plexiforme externa** (entre los conos y bastones y la capa neuronal intermedia) y en la **capa plexiforme interna** (entre la capa intermedia y las células ganglionares) y su efecto es la suma y la integración neuronal. Por último, las células ganglionares envían sus axones hacia el cerebro como componentes del nervio óptico.



Disco y nervio óptico, ojo, ser humano, H&E, 65×.

El sitio donde el nervio óptico sale del globo ocular se llama **disco óptico** (*OD*). De manera característica está marcado por una depresión, que aquí es obvia. En el disco óptico no hay células receptoras y dado que no es sensible a la estimulación luminosa, a veces se hace referencia a él como el *punto ciego*.

Las fibras que constituyen el nervio óptico se originan en la retina, para ser más específicos, en la capa de células ganglionares (v. más adelante). Atraviesan la esclera por varios orificios (*flechas*) para formar el **nervio óptico** (*ON*). La región de la esclera que posee estos orificios se llama **lámina cribosa** (*LC*) o placa cribiforme. El nervio óptico contiene la arteria y la vena centrales de la retina (no visibles aquí) que también atraviesan la lámina cribosa. Las ramificaciones de estos vasos sanguíneos (*BV*) irrigan la porción interna de la retina.



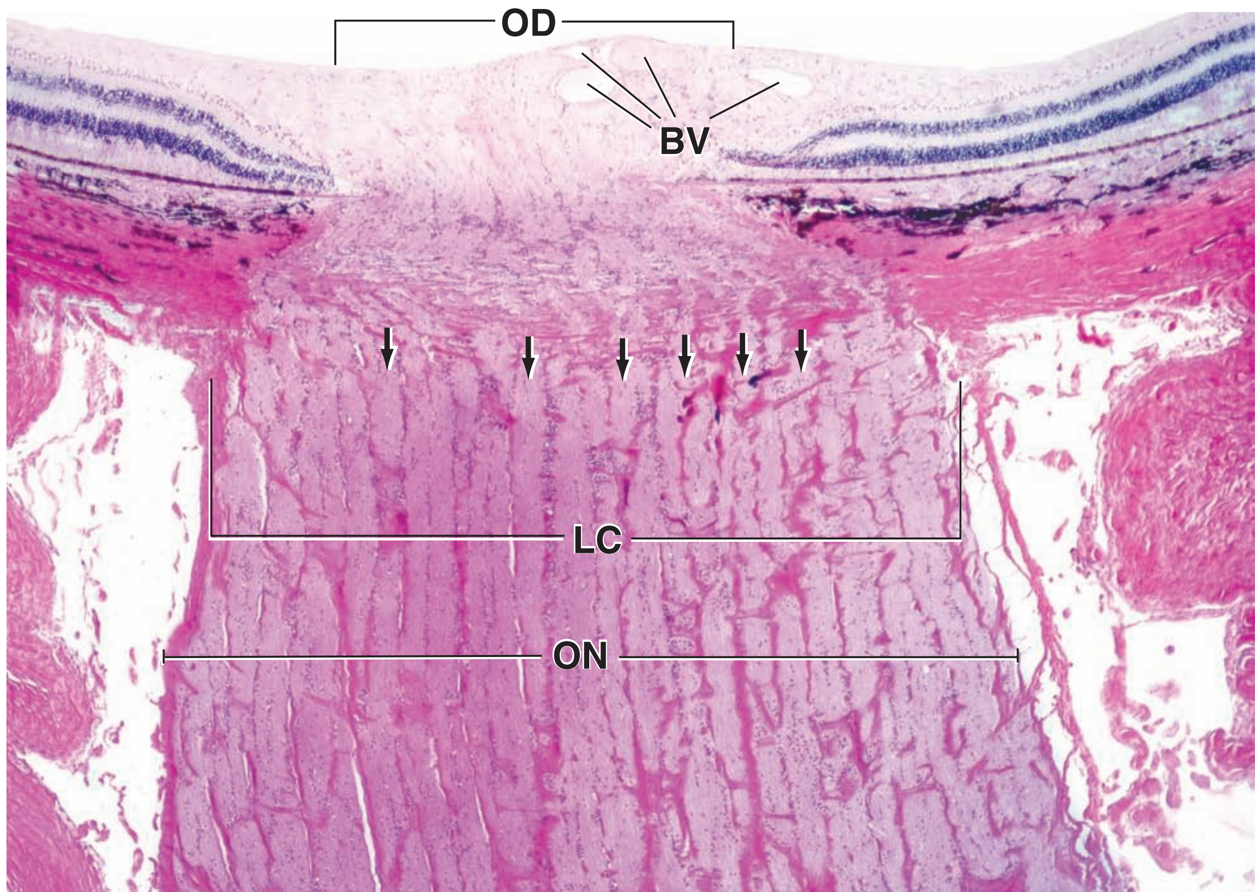
Retina, ojo, ser humano, H&E, 325×.

De acuerdo con las características estructurales que son visibles en los cortes histológicos, la retina se divide en diez capas que se enumeran a continuación, de superficial a profundo y están señaladas en la fotomicrografía:

1. Epitelio pigmentario de la retina (*EPR*), la capa más externa
2. Capa de conos y bastones (*R&C*), la capa fotorreceptora de la retina
3. Membrana limitante externa (*ELM*) una línea formada por los complejos de unión de las células fotorreceptoras
4. Capa nuclear externa (*ONL*), que contiene los núcleos de las células de los conos y los bastones
5. Capa plexiforme externa (*OPL*), que contiene las evaginaciones nerviosas y las sinapsis de los conos y los bastones con las células bipolares, amacrinas, interplexiformes y horizontales
6. Capa nuclear interna (*INL*), que contiene los núcleos de las células bipolares, horizontales, interplexiformes, amacrinas y de las células de Müller
7. Capa plexiforme interna (IPL), que contiene las evaginaciones y las sinapsis de las células bipolares, horizontales, interplexiformes, amacrinas y ganglionares
8. Capa de células ganglionares (GC), que tiene los somas celulares y los núcleos de las células ganglionares
9. Capa de fibras nerviosas (*NFL*), que contiene los axones de las células ganglionares
10. Membrana limitante interna (*ILM*), que consiste en la lámina externa (basal) de las células de Müller

Esta figura también muestra la capa más interna de la coroides (*Ch*), una membrana acelular, llamada **lámina vítrea** (*LV*), también conocida como membrana de Bruch. Las fotomicrografías electrónicas permiten comprobar que corresponde a la membrana basal del epitelio pigmentario. Justo por fuera de la lámina vítrea, está la capa de capilares de la coroides (lámina coriocapilar). Estos vasos irrigan la parte externa de la retina.

BV, vasos sanguíneos
Ch, coroides
ELM, membrana limitante externa
EPR, epitelio pigmentario de la retina
GC, capa ganglionar
ILM, membrana limitante interna
INL, capa nuclear interna (núcleos de las células bipolares, horizontales, amacrinas y de Müller)
IPL, capa plexiforme interna
LC, lámina cribosa
LV, lámina vítrea
NFL, capa de fibras del nervio óptico
OD, disco óptico
ON, nervio óptico
ONL, capa nuclear externa (núcleos de las células receptoras conos y bastones)
OPL, capa plexiforme externa
R&C, capa de conos y bastones
Flechas, orificios en la esclera (lámina cribosa)


OD
BV
LC
ON

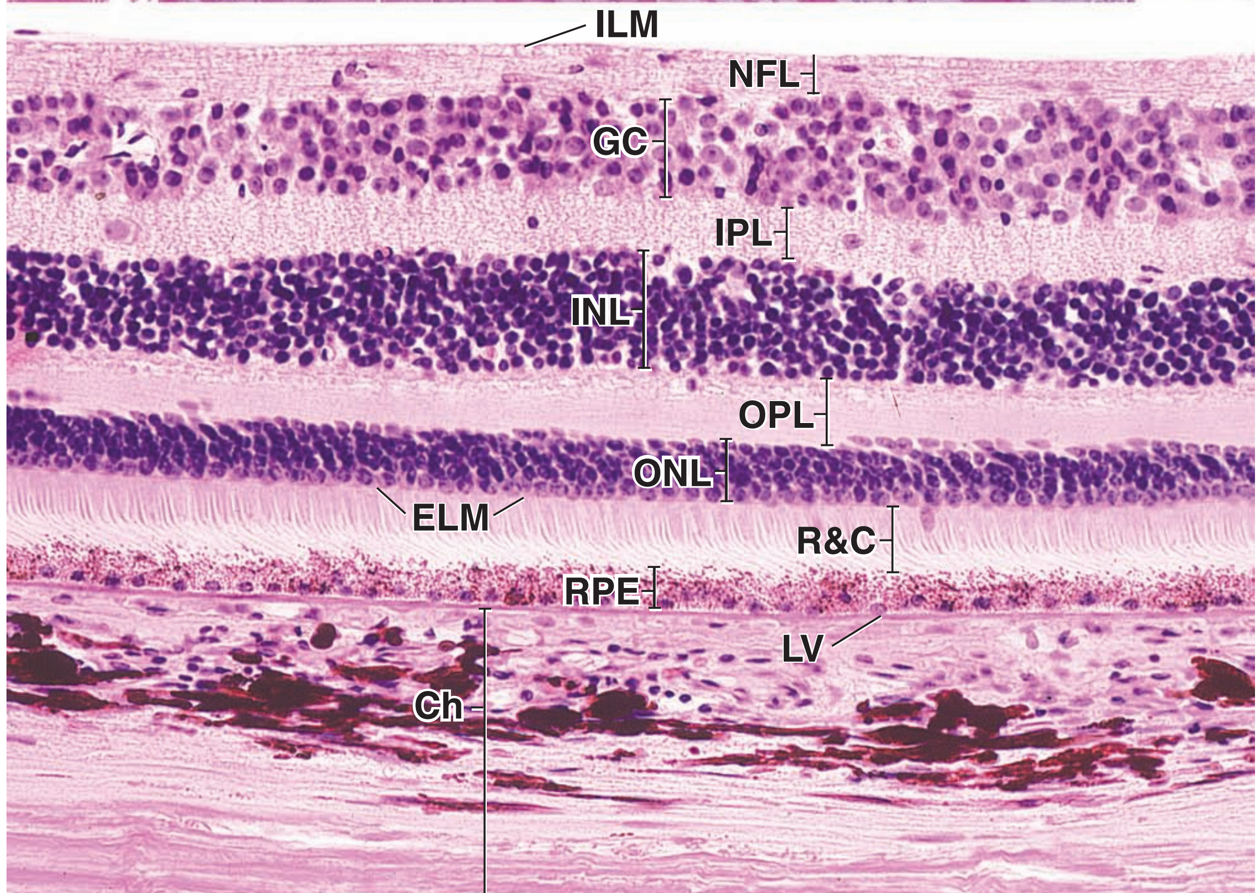

ILM
NFL
GC
IPL
INL
OPL
ONL
ELM
R&C
RPE
LV
Ch

LÁMINA 106 Ojo III: segmento anterior

El **segmento anterior** es la parte del globo ocular que está por delante de la **ora serrata**, la extensión más anterior de la retina nerviosa e incluye las **cámaras anterior** y **posterior** y las estructuras que las definen. Éstas comprenden la córnea y la esclera, el iris, el cristalino, el cuerpo ciliar y las conexiones entre la lámina basal de las evaginaciones ciliares y la cápsula del cristalino (la lámina basal gruesa del epitelio del cristalino) que forman el ligamento suspensorio del cristalino, las **fibras zonulares**. La cámara posterior está limitada hacia atrás por la superficie anterior del cristalino y hacia adelante por la superficie posterior del iris. El cuerpo ciliar forma el límite lateral. El humor acuoso fluye a través de la pupila hacia la cámara anterior, que ocupa el espacio entre la córnea y el iris, y drena hacia el **conducto de Schlemm**.



Segmento anterior, ojo, ser humano, H&E, 45×; recuadro 75×.

En la porción del segmento anterior del ojo, que se muestra en esta figura, aparece parte de la córnea (*C*), la esclera (*S*), el iris (*I*), el cuerpo ciliar (*CB*), la cámara anterior (*AC*), la cámara posterior (*PC*), el cristalino (*L*) y las fibras zonulares (*ZF*).

Aquí se ve muy bien la relación entre la córnea y la esclera. La unión entre ambas (*flechas*) se caracteriza por un cambio en la tinción, que determina que la sustancia de la córnea parezca más clara que la de la esclera. El **epitelio corneal** (*CEp*) se continúa con el **epitelio conjuntival** (*CjEp*) que cubre la esclera. Debe notarse que el epitelio aumenta de espesor en forma considerable a la altura de la unión esclerocorneal y se asemeja al de la mucosa bucal. El epitelio conjuntival se separa del componente fibroso denso de la esclera por un tejido conjuntivo vascular laxo. Juntos, este tejido conjuntivo y el epitelio constituyen la conjuntiva (*Cj*). La unión del tejido conjuntivo epitelial de la conjuntiva es irregular; en cambio, la superficie basal del epitelio corneal tiene un contorno regular.

Justo lateral a la unión entre la córnea y la esclera está el **conducto de Schlemm** (CS*;* v. también la figura de abajo). Este conducto describe un trayecto circular alrededor del perímetro de la córnea. Se comunica con la cámara anterior a través de una red trabecular de tejido laxo, los espacios de Fontana. El conducto de Schlemm también se comunica con las venas epiesclerales. Por medio de sus comunicaciones, este conducto proporciona una vía para que el líquido en las cámaras anterior y posterior llegue al torrente sanguíneo.

El *recuadro* muestra el extremo del iris. Debe notarse la pigmentación intensa en la superficie posterior del iris, que está revestida por el mismo epitelio biestratificado que el cuerpo ciliar y las evaginaciones ciliares. En el epitelio ciliar, la capa externa está pigmentada y la capa interna no lo está. En el iris, las dos capas del epitelio (*IEp*) tienen una gran cantidad de pigmento. Bajo el epitelio se ve una parte del músculo constrictor del iris (*M*).



Segmento anterior, ojo, ser humano, H&E, 90×; recuadro 350×.

Justo por dentro del margen anterior de la esclera (*S*) está el cuerpo ciliar (*CB*). En su superficie interna se forman elevaciones con forma de crestas de disposición radial, las evaginaciones ciliares (*CP*), en las cuales se fijan las fibras zonulares (*ZF*). De afuera hacia adentro, los componentes del cuerpo ciliar son el músculo ciliar (*CM*), la capa de tejido conjuntivo (vascular) (*VL*) que corresponde a la cubierta coroidea del cuerpo ciliar, la lámina vitrea (*LV*, **recuadro**) y el epitelio ciliar (*CiEp*, **recuadro**). El epitelio ciliar se compone de dos capas (**recuadro**), la capa pigmentada (*PE*) y la capa no pigmentada (*npE*). La lámina vitrea es una continuación de la misma capa de la coroides; es la membrana basal de las células epiteliales ciliares pigmentadas. El músculo ciliar está organizado en tres patrones. La capa externa está justo por debajo de la esclera. Éstas son las fibras de Brücke, de disposición meridional. La más externa de ellas se continúa hacia atrás dentro de la coroides y se conoce como *músculo tensor de la coroides*. La capa intermedia es el grupo radial. Se irradia desde el limbo esclerocorneal hacia el cuerpo ciliar. La capa más interna de células musculares es de disposición circular. Éstas se ven en corte transversal. La arteria (*CA*; apenas distinguible) y la vena (*CV*) circulares del iris, que también aparecen seccionadas en forma transversal, están justo delante del grupo circular de las células musculares.

A, arteria
AC, cámara anterior
C, córnea
CA, arteria circular
CB, cuerpo ciliar
CeP, epitelio anterior de la córnea
Ch, coroides
CiEp, epitelio ciliar
Cj, conjuntiva
CjEp, epitelio conjuntival
CM, músculo ciliar
CP, evaginaciones ciliares
CS, conducto de Schlemm
CV, vena circular
I, iris
IEp, epitelio del iris
L, cristalino
LV, lámina vítrea
M, músculo constrictor del iris
npE, capa no pigmentada del epitelio ciliar
PC, cámara posterior
PE, capa pigmentada del epitelio ciliar
S, esclera
V, vena
VL, capa vascular (del cuerpo ciliar)
ZF, fibras zonulares
Flechas, límite entre la córnea y la esclera

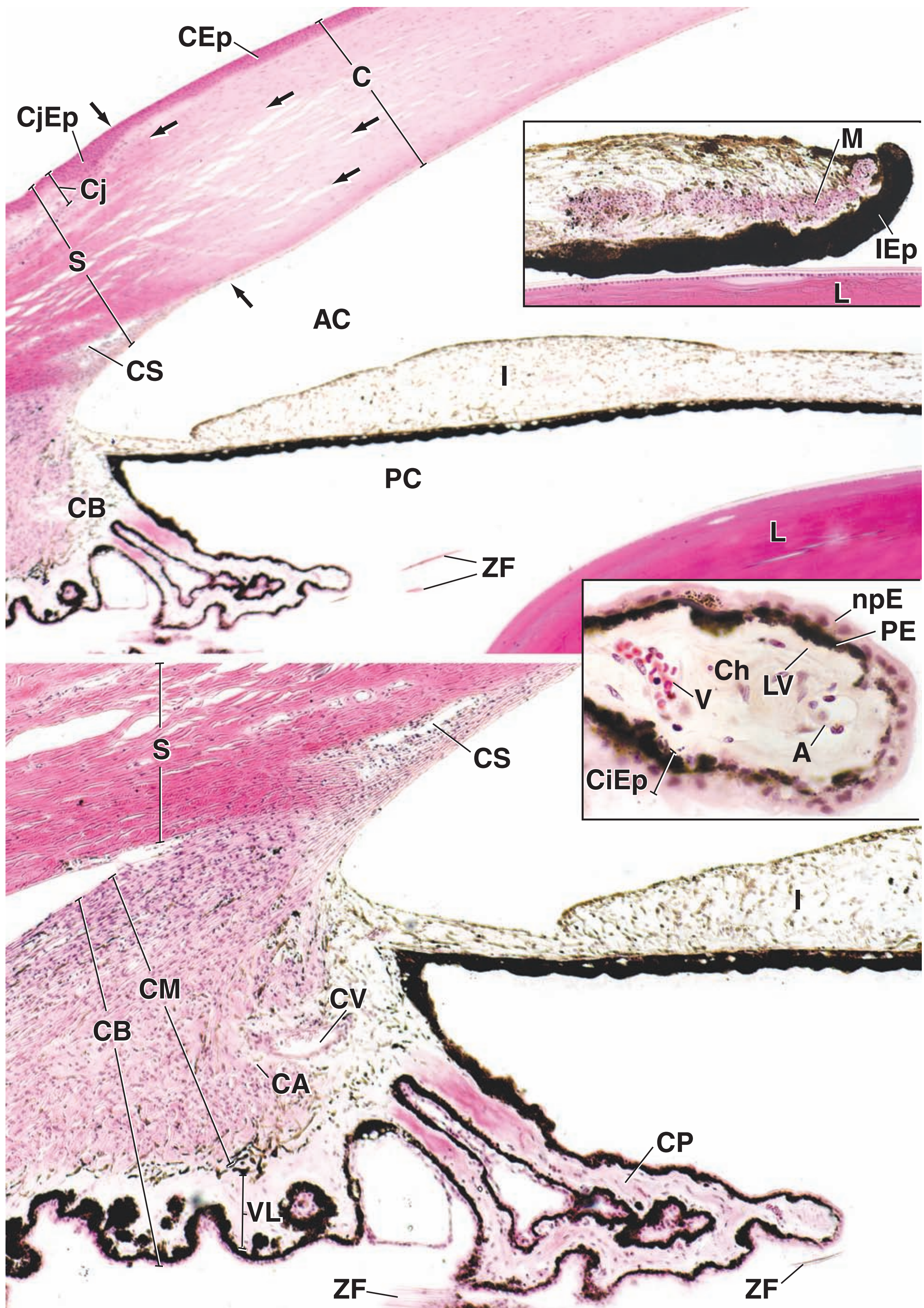

CEp
C
CjEp
Cj
S
CS
AC
I
PC
CB
L
ZF
M
IEp
L
npE
PE
Ch
LV
V
A
CiEp
S
CS
I
CM
CB
CV
CA
CP
VL
ZF
ZF

LÁMINA 107 Ojo IV: esclera, córnea, y cristalino

La **córnea** transparente es el elemento dióptrico (refráctil) primario del ojo y está cubierto por un epitelio plano estratificado sin estrato córneo. Su estroma consta de laminillas alternadas de fibrillas colágenas y fibroblastos (**queratocitos**). Las fibrillas en cada lámina tienen un diámetro y un espaciado muy uniformes; las fibrillas de las láminas contiguas están orientadas entre si de manera más o menos perpendicular. Esta disposición ortogonal de fibrillas muy regulares es responsable de la transparencia de la córnea. La superficie posterior está tapizada por una capa simple de células epiteliales cúbicas bajas, el **endotelio corneal**, que se apoya sobre una lámina basal gruesa conocida como **membrana de Descemet**. Casi todos los intercambios metabólicos de la córnea avascular se producen a través del endotelio. La lesión de esta capa conduce a la tumefacción corneal y puede producir pérdida temporal o permanente de la transparencia.

El **cristalino** es una estructura epitelial biconvexa, avascular y transparente, que está suspendida por las fibras zonulares. La tracción de estas fibras mantiene el cristalino aplanado; la tensión reducida permite que se abombe o **acomode** para refractar los rayos luminosos originados cerca del ojo para que se enfoquen en la retina.



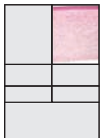
Limbo esclerocorneal, ojo, ser humano, H&E, 130×.

Esta fotomicrografía con poco aumento muestra el espesor completo de la esclera justo al lado del **limbo esclerocorneal.** A la izquierda de la *flecha* está la esclera; a la *derecha* hay una pequeña cantidad de tejido corneal. El **epitelio conjuntival** (*CjEp*) es de espesor irregular y está apoyado sobre un tejido conjuntivo laxo muy vascular. En conjunto, este epitelio y su tejido conjuntivo subyacente forman la **conjuntiva** (*Cj*). El aspecto blanquecino opaco de la esclera se debe a la disposición densa irregular de las fibras colágenas que forman la estroma (*S*). A la izquierda, cerca de la superficie interna de la esclera, se ve el **conducto de Schlemm** (*CS*).



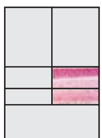
Limbo esclerocorneal y conducto de Schlemm, ojo, ser humano, H&E, 360×.

La de arriba es una fotomicrografía con más aumento que muestra la transición entre el epitelio corneal (*CEp*) y el epitelio conjuntival (*CjEp*) irregular y más grueso que cubre la esclera. Debe notarse que la membrana de Bowman (*B*), situada bajo el epitelio corneal, es apenas perceptible, pero desaparece por completo bajo el epitelio conjuntival. En la figura de abajo se muestra el conducto de Schlemm (*CS*) con más aumento que en la figura *de arriba, a la izquierda*. El espacio aquí visible no es un artefacto porque hay células endoteliales (*En*) que lo tapizan y miran a la luz.



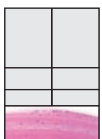
Córnea, ojo, ser humano, H&E, 175×.

Esta fotomicrografía con poco aumento muestra el espesor de la **córnea** (*C*) y se puede comparar con la esclera mostrada en la figura de la *izquierda*. El **epitelio corneal** (*CEp*) presenta un espesor uniforme y la estroma (*S*) subyacente tiene un aspecto más homogéneo que la estroma de la esclera (los espacios blancos que se ven aquí y en la figura de la *izquierda* son artefactos). Entre las laminillas están los núcleos (*N*) de los queratocitos de la estroma. El epitelio corneal se localiza sobre una membrana basal anterior gruesa, llamada **membrana de Bowman** (*B*). La superficie posterior de la córnea está revestida por un epitelio plano simple, llamado endotelio corneal (*CEn*); la membrana basal posterior gruesa se llama **membrana de Descemet** (*D*).



Epitelio y endotelio corneal, ojo, ser humano, H&E, 360×.

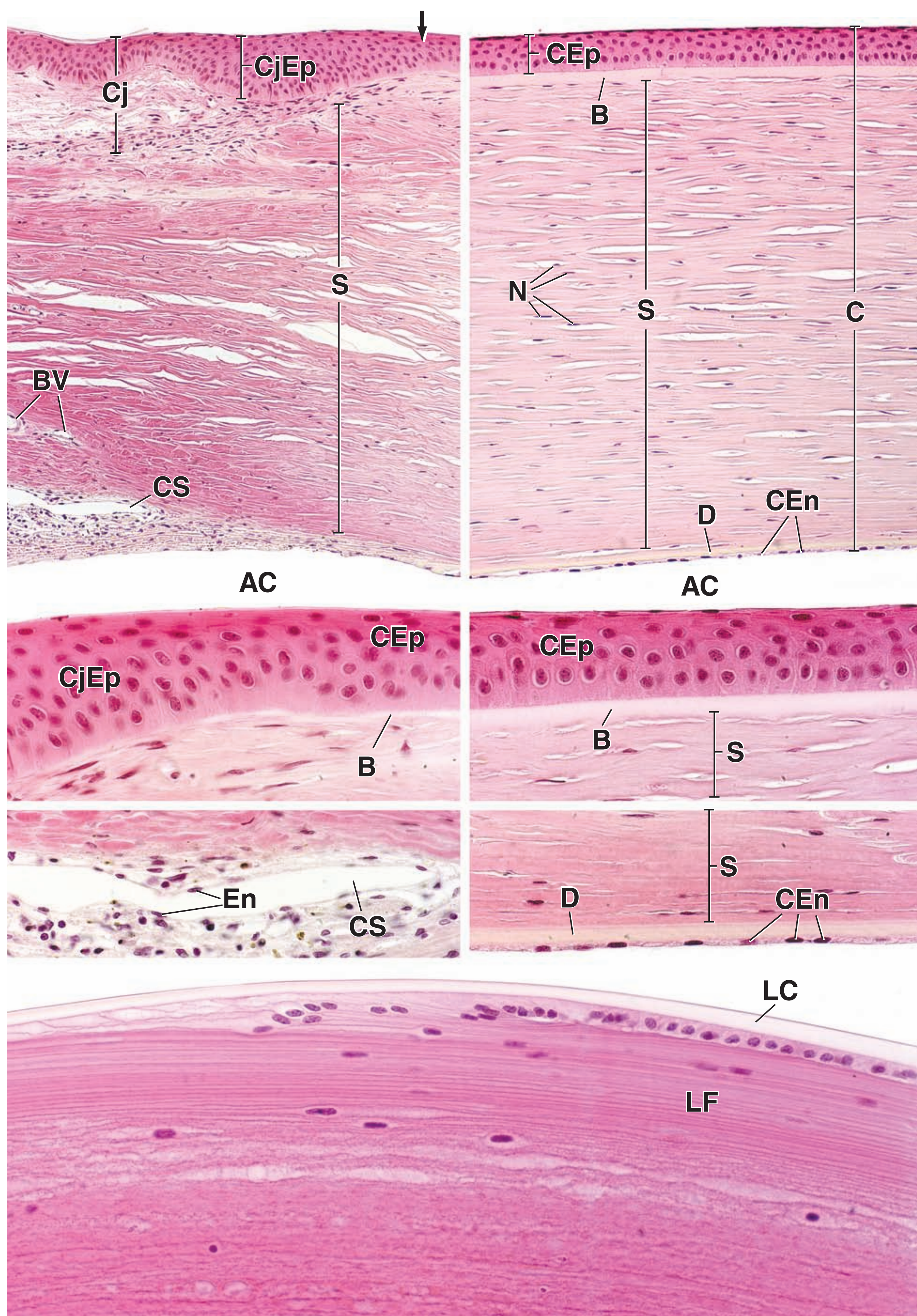
En la fotomicrografía de arriba se muestra con más aumento el **epitelio corneal** (*CEp*) con sus células superficiales planas, la **membrana de Bowman** (*B*) homogénea y muy gruesa y la estroma(*S*) subyacente. Debe observarse que el tejido de la estroma tiene un aspecto homogéneo, lo cual es un reflejo de la gran densidad de agrupación de sus fibrillas colágenas. Los núcleos aplanados pertenecen a los queratocitos. La fotomicrografía de abajo muestra la superficie posterior de la córnea. Debe observarse la **membrana de Descemet** (*D*) gruesa y homogénea y el endotelio corneal (*CEn*) subyacente.



Cristalino, ojo, ser humano, H&E, 360×.

Esta fotomicrografía muestra una porción del cristalino cerca de su ecuador. El cristalino se compone enteramente de células epiteliales rodeadas por una cápsula homogénea, la cristaloides (*LC*) a la que se adhieren las fibras zonulares. La cristaloides es la lámina basal muy gruesa de las células epiteliales. En la superficie anterior del cristalino el epitelio es simple, pero en los márgenes las células están muy alargadas y forman capas que se extienden hacia el centro del cristalino. Estas columnas alargadas de citoplasma epitelial se conocen como **fibras del cristalino** (*LF*). Las células nuevas se producen en los bordes del cristalino y desplazan las células viejas hacia el centro. Por último, las células más viejas pierden su núcleo, como es obvio en la porción más profunda de la córnea en esta micrografía.

AC, cámara anterior
B, membrana de Bowman
BV, vasos sanguíneos
C, córnea
CEn, endotelio corneal
CEp, epitelio corneal
Cj, conjuntiva
CjEp, epitelio conjuntival
CS, conducto de Schlemm
D, membrana de Descemet
En, células endoteliales de revestimiento
LC, cristaloides
LF, fibras del cristalino
N, núcleo
S, estroma


Cj
CjEp
S
BV
CS
AC
CEp
B
N
S
C
D
CEn
AC
CEp
CjEp
B
CEp
B
S
En
CS
S
D
CEn
LC
LF

25

El oído



GENERALIDADES DEL OÍDO

El **oído** es un órgano sensorial compuesto por tres cámaras y que funciona como un **sistema auditivo** para la percepción del sonido y como un **sistema vestibular** para el mantenimiento del equilibrio. Cada una de sus tres partes, **oído externo**, **oído medio** y **oído interno**, es un componente indispensable de los sistemas auditivo y vestibular (fig. 25-1). El oído externo y el oído medio reciben y transmiten la energía sonora hacia el oído interno, donde los receptores auditivos la transforman en impulso eléctricos. Los receptores sensoriales del sistema vestibular responden a la gravedad y al movimiento de la cabeza. Son los encargados del sentido del equilibrio y contribuyen a coordinar los movimientos de la cabeza y de los ojos.

El oído se desarrolla a partir del ectodermo de revestimiento y de componentes del primer y segundo arco faríngeo.

Desde el punto de vista embriológico, las funciones del oído, la audición y el equilibrio, se elaboran a partir de una invaginación del **ectodermo de revestimiento** que aparece a cada lado del mielencéfalo. Esta invaginación forma la **vesícula ótica (otocisto)**, la cual se adentra profundamente en el ectodermo de revestimiento hasta llegar al mesénquima subyacente (fig. 25-2). La vesícula ótica es el primordio del que surgen los epitelios que revisten el laberinto membranoso del oído interno. Más tarde, el desarrollo del primer arco faríngeo y de parte del segundo, provee estructuras que aumentan la audición. El componente endodérmico de la **primera bolsa** da origen al **receso tubotimpánico**, que por último forma la **trompa auditiva (tuba de eustaquio)** y el **oído medio** y su revestimiento epitelial. La invaginación ectodérmica correspondiente del **primer surco faríngeo** da origen al **conducto auditivo externo** y a su revestimiento epitelial (v. fig. 25-2). El tejido conjuntivo de los arcos faríngeos produce los huesecillos del oído. El **martillo** y el **yunque** se desarrollan a partir del primer arco faríngeo, mientras que el **estribo** deriva del segundo. Los epitelios sensoriales del laberinto membranoso que se originan a partir de la vesícula ótica, se vinculan con el nervio craneal VIII, el cual es una proyección del sistema nervioso central. El pabellón auricular del oído externo se origina a partir de seis **montículos auriculares** ubicados en los extremos dorsales del primer y segundo arco faríngeo que rodean la primera hendidura faríngea. Las estructuras cartilaginosas, óseas, y musculares del oído derivan del mesénquima que rodea a esos epitelios iniciales.



OÍDO EXTERNO

El pabellón auricular es el componente externo del oído que recoge y amplifica el sonido.

El **pabellón auricular** (pinna) u **oreja** es el apéndice ovalado que se proyecta desde la superficie lateral de la cabeza. Su forma característica está determinada por una estructura de sostén interna de cartílago elástico. La oreja está cubierta por una piel delgada con folículos pilosos, glándulas sudoríparas y glándulas sebáceas. En los seres humanos, la oreja se considera una estructura casi vestigial si se compara con el desarrollo y la función que tiene en otros animales. Sin embargo, es un componente primordial para la localización y amplificación del sonido.

El conducto auditivo externo conduce el sonido hacia la membrana timpánica.

El **conducto auditivo externo** es un espacio tubular lleno de aire que sigue un trayecto con forma de S itálica de unos 25 mm y termina en la **membrana timpánica (tímpano).** La pared del conducto se continúa externamente con el pabellón auricular. La tercera parte lateral del conducto tiene

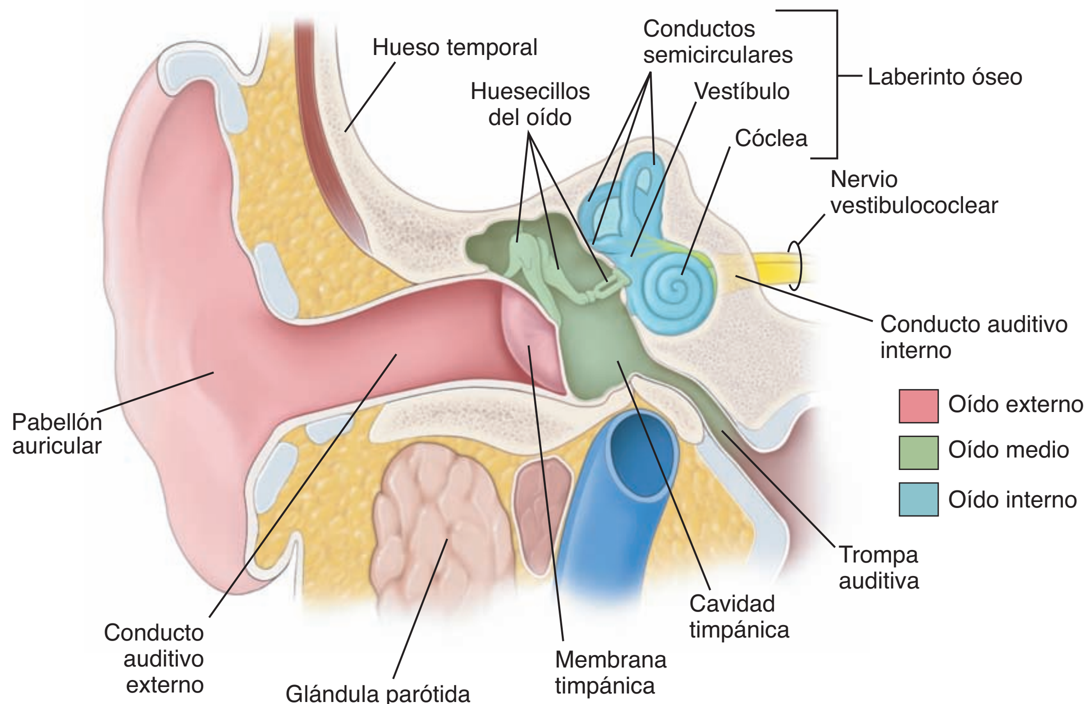


FIGURA 25-1 ▲ Las tres divisiones del oído. Las tres divisiones del oído están representadas por diferentes colores y son el oído externo (pabellón aurícular y conducto auditivo externo; *rosa*), el oído medio (cavidad timpánica, huesecillos del oído, membrana timpánica y trompa auditiva; *verde*) y el oído interno con su laberinto óseo (conductos semicirculares, vestíbulo y cóclea; *azul*) y su laberinto membranoso (no visible).

una pared cartilaginosa que está en continuidad con el cartílago elástico de la oreja. Las dos terceras partes mediales del conducto se encuentran dentro del hueso temporal. Ambas partes del conducto están revestidas por piel, que también es continua con la de la oreja.

La piel de la porción lateral (externa) del conducto contiene folículos pilosos, glándulas sebáceas y **glándulas ceruminosas**, pero carece de glándulas sudoríparas ecrinas. Las glándulas ceruminosas, que son tubulares enrolladas, se asemejan bastante a las glándulas apocrinas de la región axilar. Su secreción se mezcla con la de las glándulas sebáceas y con células descamadas para formar el **cerumen** o **cera** del oído. Dado que el conducto auditivo externo es la única bolsa ciega de la piel del cuerpo, la cera provee el medio para evacuar la descamación de células del estrato córneo, lo cual evita su acumulación en el conducto. El cerumen lubrica la piel y recubre los pelos del conducto para impedir la entrada de partículas extrañas en el oído. También provee protección antimicrobiana contra bacterias, hongos e insectos. La acumulación excesiva de cerumen **(cerumen impactado)** puede ocluir el conducto y causar una **hipoacusia de conducción.** La porción medial (interna) del conducto que se halla dentro del hueso temporal posee una piel más fina con menos pelos y glándulas.

 OÍDO MEDIO

El oído medio es un espacio lleno de aire que contiene tres huesos pequeños, los huesecillos del oído.

El **oído medio** se ubica en un espacio lleno de aire llamado **cavidad timpánica**, dentro del hueso temporal (fig. 25-3). Es atravesada por tres pequeños huesos, los **huesecillos del oído**, que están conectados por medio de dos articulaciones móviles. El oído medio también contiene la **trompa auditiva (tuba de eustaquio),** que desemboca en la nasofaringe, además de los músculos que mueven los huesecillos. La cavidad timpánica posee un piso, un techo y cuatro paredes: anterior, posterior, lateral y medial. La cavidad timpánica contiene un orificio de la trompa auditiva y su límite anterior es una capa ósea delgada que la separa de la arteria carótida interna. La pared posterior de la cavidad timpánica está formada por el hueso esponjoso de la **apófisis mastoidea**, que contiene el **antro mastoideo** y otros espacios aéreos más pequeños, llamados **celdas mastoideas**. El oído medio está delimitado lateralmente por la **membrana timpánica** mientras que el límite medial consiste en la pared ósea del oído interno. El piso y el techo de la cavidad timpánica están formados por una capa ósea delgada, que los separa de la vena yugular interna y de la fosa craneal media, respectivamente.

El oído medio funciona como un verdadero transformador de energía mecánica. Su función principal es convertir las ondas sonoras (vibraciones del aire) que llegan desde el conducto auditivo externo en vibraciones mecánicas que se transmiten al oído interno. Dos orificios en la pared media del oído medio, **la ventana oval (ventana vestibular)** y la **ventana redonda (ventana coclear),** son componentes indispensables de este proceso de conversión.

La membrana timpánica separa el conducto auditivo externo del oído medio.

La **membrana timpánica (tímpano),** de aproximadamente 1 cm de diámetro, tiene la forma de un cono irregular cuyo vértice coincide con el ombligo que corresponde al extremo del manubrio del martillo. En el extremo del conducto auditivo externo, el tímpano se encuentra inclinado en su parte anterior e inferior. Por lo tanto, la orientación del tímpano se ha comparado con la posición de una antena satelital

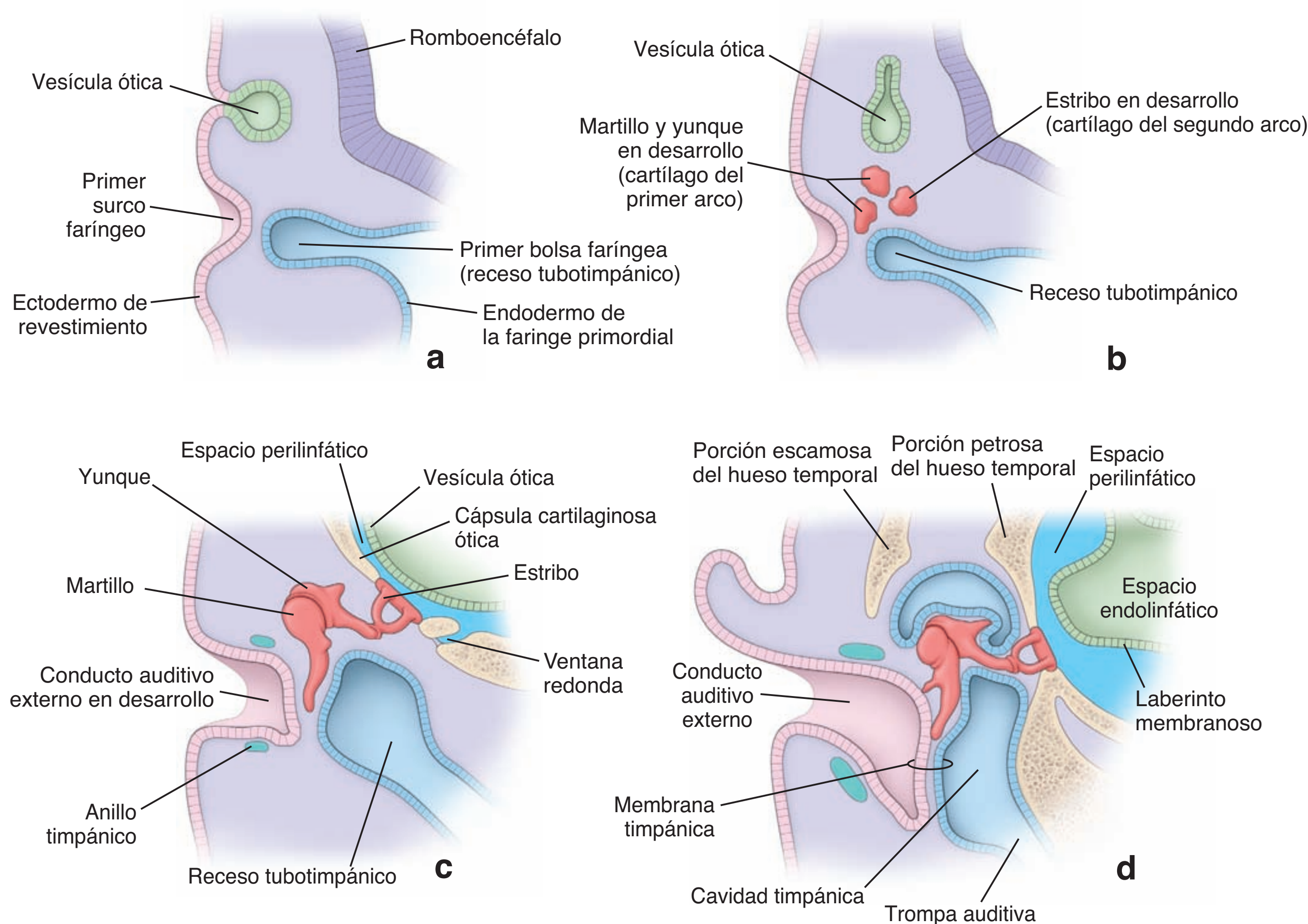


FIGURA 25-2 ▲ Dibujos esquemáticos del desarrollo embrionario del oído. a. Este diagrama muestra la relación de la vesícula ótica derivada del ectodermo de revestimiento con el primer arco faríngeo durante la cuarta semana de desarrollo embrionario. **b**. La vesícula ótica se adentra en el tejido mesenquimatoso y se convierte en el laberinto membranoso. Se debe observar el desarrollo del receso tubotimpánico recubierto por el endodermo y que se convertirá después en la cavidad del oído medio y en la trompa auditiva. Además, la acumulación de mesénquima del primer y segundo arco faríngeo da origen a los huesecillos del oído. **c**. En esta etapa evolutiva ulterior, el primer surco faríngeo crece hacia el receso tubotimpánico en desarrollo. Los huesecillos del oído se ubican dentro de la cavidad timpánica. **d**. En esta etapa avanzada del desarrollo se ve cómo la membrana timpánica se forma a partir de las tres capas germinativas: el ectodermo de revestimiento, el mesodermo y el endodermo. Se debe notar que la pared de la vesícula ótica forma el laberinto membranoso.

orientada para recibir las señales que vienen desde el suelo, delante del cuerpo y a un lado de la cabeza. En la exploración otoscópica de un oído normal, el tímpano se ve semitransparente de color gris claro y posee una concavidad visible hacia el conducto auditivo externo. Debido a su concavidad, la luz del otoscopio se refleja en el tímpano como un **cono de luz** triangular (reflejo lumínico) que se irradia desde el ombligo en forma anterior e inferior (fig. 25-4). El martillo es uno de los tres huesecillos que se encuentran en el oído medio y es el único que está adherido al tímpano (v. fig. 25-1).

El tímpano forma el límite medial (interno) del conducto auditivo externo y la pared lateral (externa) del oído medio (fig. 25-5). De afuera hacia adentro, las tres capas del tímpano son:

- la piel del conducto auditivo externo,
- un centro de tejido conjuntivo con fibras colágenas con disposición radial y circular y
- la membrana mucosa del oído medio.

La parte mayor e inferior del tímpano (**porción tensa** o **pars tensa**) está fuertemente tensada y posee un centro medio grueso que contiene las fibras colágenas radiales y circulares y le imparte a la membrana su forma y su aspecto liso. La parte menor y superior del tímpano, que se encuentra ubicada por arriba de la apófisis lateral del martillo es laxa (**porción flácida** o pars **flácida**) y carece de una capa fibrosa media prominente (v. fig. 25-4). Las ondas sonoras hacen vibrar la **membrana timpánica** y estas vibraciones se transmiten a través de la cadena de huesecillos que vinculan el oído externo con el oído interno. La perforación de la membrana timpánica puede provocar trastornos auditivos transitorios o permanentes.

Los huesecillos del oído conectan la membrana timpánica con la ventana oval.

Los **tres huesecillos del oído**, el martillo, el yunque y el estribo, forman una cadena que atraviesa la cavidad del oído medio (fig. 25-6) y conecta la membrana timpánica con la ventana oval. Estos huesos funcionan como un sistema de palancas que aumenta la fuerza transmitida desde la membrana timpánica vibrátil hacia el estribo por medio de la disminución de la proporción de sus amplitudes de oscilación, Los huesecillos contribuyen a convertir las ondas sonoras (es decir,

FIGURA 25-3 ▲ Corte horizontal a través de un hueso temporal humano. Aquí se muestran las relaciones entre las tres divisiones del oído dentro de la porción petrosa del hueso temporal. Cabe notar el ícono de orientación que muestra el plano de corte. La membrana timpánica separa el conducto auditivo externo de la cavidad timpánica. Dentro de la cavidad timpánica, se observan cortes del martillo (*M*) y el yunque (*I*). La pared posterior de la cavidad timpánica se asocia con las celdas aéreas mastoideas (*AC*). La pared lateral de la cavidad está formada principalmente por la membrana timpánica. El orificio del oído interno o ventana oval (*OW*) se puede apreciar en la pared medial de la cavidad (el estribo se ha quitado). Se observa el nervio facial (*F*) cerca de la ventana oval. Se identifican también la cóclea, el vestíbulo y una porción del conducto semicircular lateral (*LSC*) del laberinto óseo. También se observan los nervios cocleares y vestibulares, que son divisiones del nervio craneal VIII, dentro del conducto auditivo interno. El *recuadro* arriba y a la izquierda de la fotomicrografía muestra el plano de corte a través del laberinto óseo. 65 ×.

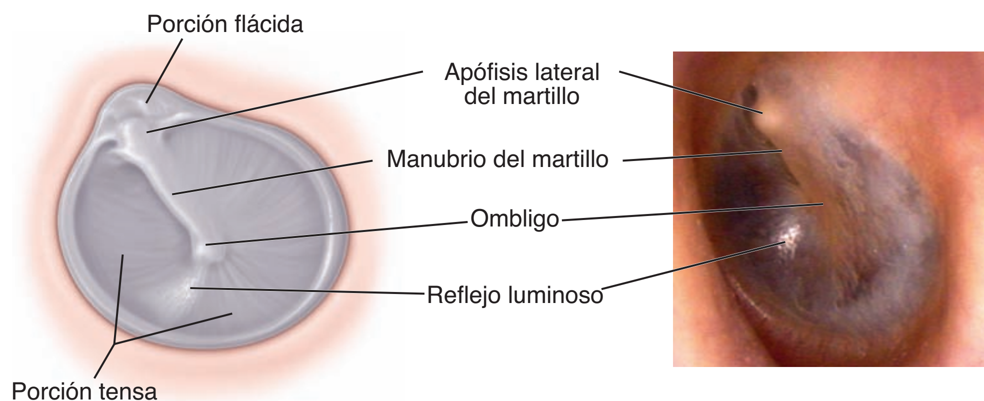


FIGURA 25-4 ▲ Membrana timpánica en el examen otoscópico del oído externo. Este diagrama y fotografía muestran la membrana timpánica izquierda vista con el otoscopio en el examen del conducto auditivo externo. Las características de la membrana timpánica incluyen el manubrio del martillo con su adhesión visible a la porción tensa de la membrana, el ombligo a la altura del extremo del manubrio y la apófisis lateral del martillo que sobresale. Por arriba de la apófisis lateral del martillo se halla una pequeña porción flácida de la membrana timpánica. Se debe observar el cono de luz (reflejo luminoso) que normalmente se observa extendiéndose en sentido anteroinferior desde el ombligo de la membrana timpánica (gentileza del Dr. Eric J. Moore).

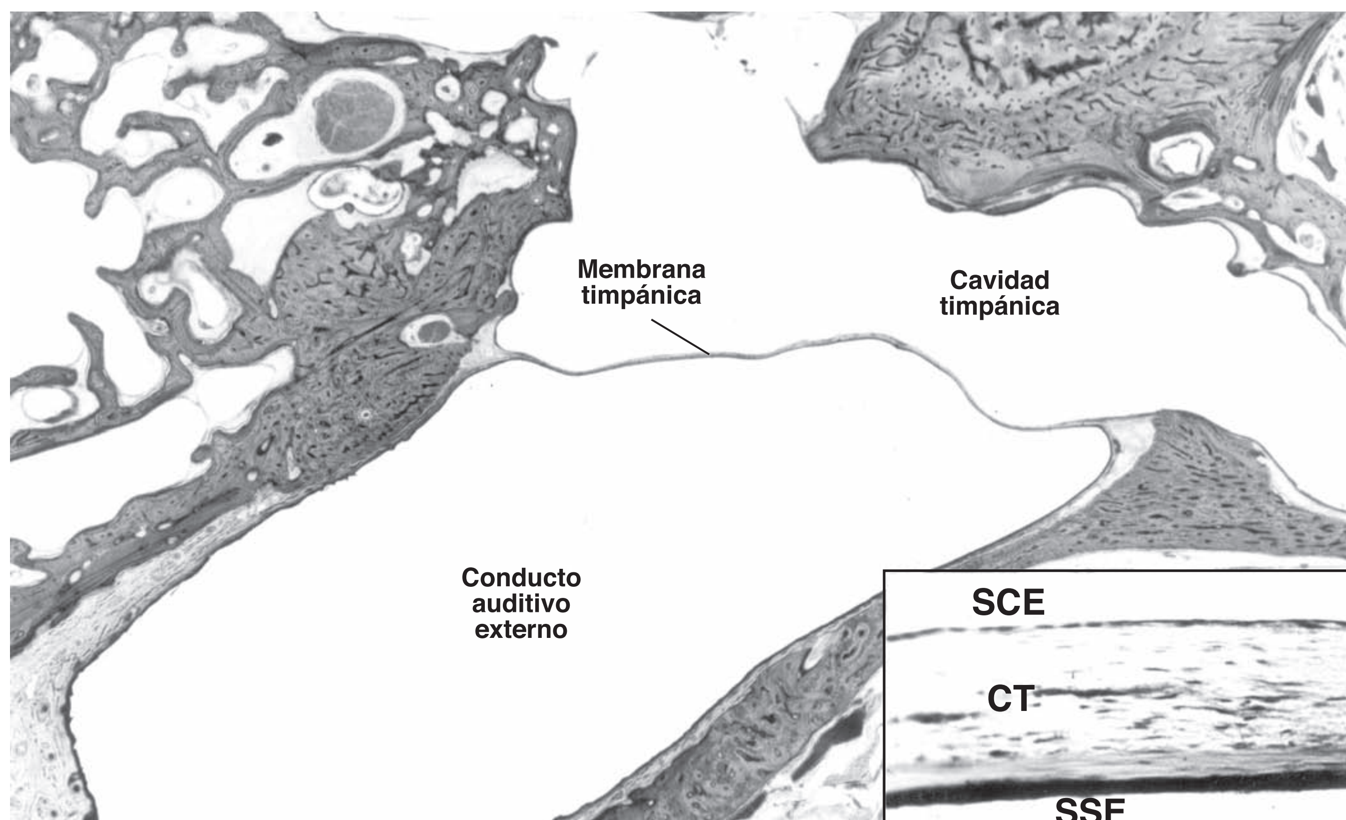


FIGURA 25-5 ▲ Corte transversal de una membrana timpánica humana. Esta fotomicrografía muestra la membrana timpánica, el conducto auditivo externo y la cavidad timpánica. 9 ×. **Recuadro**. Membrana timpánica vista con más aumento. El epitelio que tapiza la superficie externa de la membrana es estratificado plano (*SSE*) mientras que el de la superficie interna es simple y está formado por células cúbicas bajas (*SCE*). Entre ambas capas epiteliales hay una capa intermedia de tejido conjuntivo (*CT*). 190 ×.

las vibraciones aéreas) en vibraciones mecánicas (hidráulicas) en los tejidos y en las cavidades llenas de líquido. Articulaciones sinoviales móviles conectan los huesecillos, que reciben sus nombres según su forma aproximada:

- **Martillo (malleus)**, que está adherido a la membrana timpánica y se articula con el yunque.
- **Yunque (incus)**, que es el más grande de los huesecillo y vincula el martillo con el estribo.
- **Estribo (stapes)**, cuya base encaja en la ventana oval y actúa como un pequeño pistón sobre el líquido coclear.

Las enfermedades que afectan el conducto auditivo externo, la membrana timpánica o los huesecillos del oído, son la causa de la **hipoacusia de conducción** (v. cuadros 25-1 y 25-2).

Dos músculos se insertan en los huesecillos y afectan su movimiento.

El **músculo tensor del tímpano** se halla ubicado en un conducto óseo por arriba de la trompa auditiva y su tendón se inserta en el martillo. La contracción de este músculo aumenta la tensión de la membrana timpánica. El **músculo estapedio** surge de una eminencia ósea en la pared posterior del oído medio; su tendón se inserta en el estribo. La contracción del músculo estapedio amortigua el movimiento del estribo a la altura de la ventana oval. El músculo estapedio tiene apenas unos pocos milímetros de longitud y es el músculo esquelético más pequeño.

Los dos músculos del oído medio participan en un reflejo protector llamado **reflejo de atenuación**. La contracción de los músculos torna más rígida la cadena de huesecillos y así reduce la transmisión de las vibraciones hacia el oído interno. Este reflejo protege el oído interno de los efectos perjudiciales de los sonidos de gran intensidad.

La trompa auditiva permite la comunicación del oído medio con la nasofaringe.

La **trompa auditiva (tuba de eustaquio)**, es un conducto estrecho y aplanado de unos 3,5 cm de longitud. El epitelio de revestimiento de la trompa es seudocilíndrico estratificado ciliado y alrededor de una quinta parte está compuesta por células caliciformes. Su función es permitir la entrada de aire en el oído medio, con lo que se iguala la presión del oído medio con la presión atmosférica. Las paredes de la trompa auditiva normalmente están adosadas pero se separan durante el bostezo y la deglución. Es común que las infecciones se extiendan desde la faringe hacia oído medio por medio de la trompa auditiva (lo cual provoca una **otitis media**). A la altura del orifico faríngeo de la trompa auditiva, suele hallarse una pequeña acumulación de tejido linfático, la **amígdala tubárica**.

Las celdas aéreas mastoideas se extienden desde el oído medio hacia el interior del hueso temporal.

Un sistema de **celdas aéreas** se proyecta dentro de la porción mastoidea del hueso temporal desde el oído medio. El revestimiento epitelial de estas celdas es continuo con el de la cavidad timpánica y está apoyado sobre el periostio. Esta continuidad permite que las infecciones del oído medio se diseminen por estas **celdas aéreas mastoideas** y causen

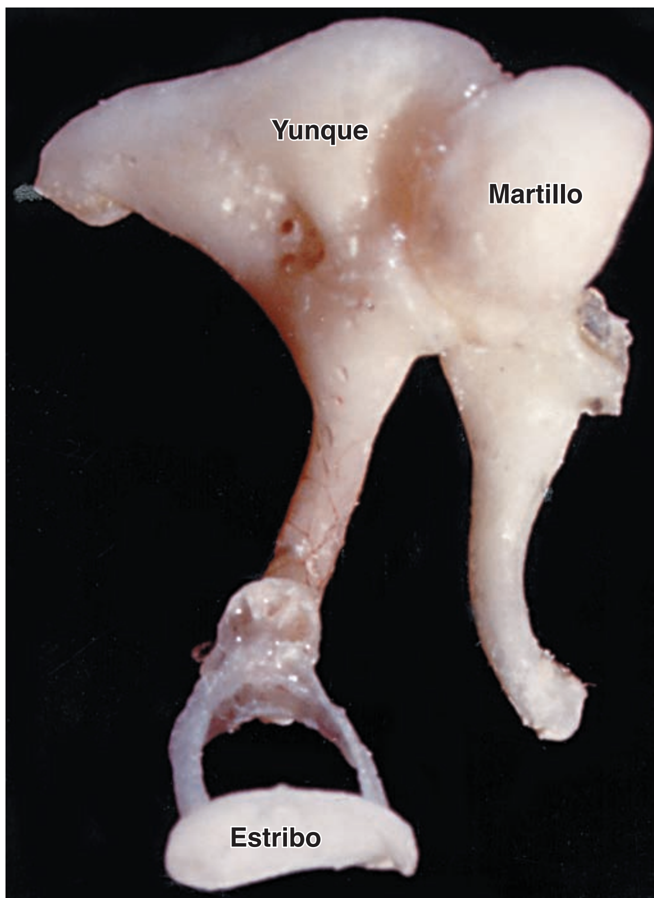


FIGURA 25-6 ▲ **Fotografía de los tres huesecillos del oído humano articulados**. Los tres huesecillos son el martillo, el yunque y el estribo. 30 ×.

mastoiditis. Antes del advenimiento de los antibióticos, los episodios reiterados de otitis media y mastoiditis solían conducir a la sordera (cofosis).



OÍDO INTERNO

El oído interno está compuesto por dos compartimentos laberínticos, uno contenido dentro del otro.

El **laberinto óseo** es un sistema complejo de cavidades y conductos interconectados que están en la porción petrosa del hueso temporal. El **laberinto membranoso** se encuentra dentro del laberinto óseo y está compuesto por un sistema complejo de sacos y túbulos pequeños que a su vez forman un espacio continuo limitado por una pared de epitelio y tejido conjuntivo.

En el oído interno se hallan tres espacios llenos de líquido:

- **Espacios endolinfáticos**, que están contenidos dentro del laberinto membranoso. La **endolinfa** del laberinto membranoso tiene una composición semejante a la del **líquido intracelular** (con una concentración alta de K^+ y una concentración baja de Na^+).
- **Espacios perilinfáticos**, que se encuentra entre la pared del laberinto óseo y la pared del laberinto membranoso. La **perilinfa** posee una composición similar a la del **líquido extracelular** (con una concentración baja de K^+ y una concentración alta de Na^+).
- **Espacio cortilinfático**, que se halla dentro de los túneles del órgano de Corti de la cóclea. Es un espacio netamente intercelular. Las células que rodean el espacio se asemejan vagamente a un epitelio absortivo. El espacio cortilinfático está lleno de **cortilinfa**, cuya composición es semejante a la del **líquido extracelular**.

Estructuras del laberinto óseo

El laberinto óseo consiste en tres espacios comunicados que están dentro del hueso temporal.

Los tres espacios del laberinto óseo, como se ilustra en la figura 25-7, son:

- **Conductos semicirculares**
- **Vestíbulo**
- **Cóclea**

El vestíbulo es el espacio central que contiene el utrículo y el sáculo del laberinto membranoso.

El **vestíbulo** es una pequeña cavidad ovalada que está ubicada en el centro del laberinto óseo. El **utrículo** y el **sáculo** del laberinto membranoso se hallan en los recesos elíptico y esférico, respectivamente. Los **conductos semicirculares** se extienden hacia atrás desde el vestíbulo y la **cóclea** se extiende hacia adelante. La ventana oval en la que se inserta la base del estribo está en la pared lateral del vestíbulo.

Los conductos semicirculares son espacios tubulares ubicados dentro del hueso temporal, que están dispuestos de manera perpendicular uno con respecto al otro.

Tres conductos semicirculares, cada uno de los cuales forma alrededor de tres cuartas partes de cirunferencia, se extienden desde la pared del vestíbulo y regresan a él. Los conductos semicirculares se identifican como anterior, posterior y lateral y se ubican dentro del hueso temporal de manera más o menos perpendicular uno con respecto al otro. Ocupan tres planos del espacio: sagital, frontal y horizontal. El extremo de cada conducto semicircular más cercano al vestíbulo se expande para formar la **ampolla** (fig. 25-8a y b). Los tres conductos desembocan en el vestíbulo a través de cinco orificios;

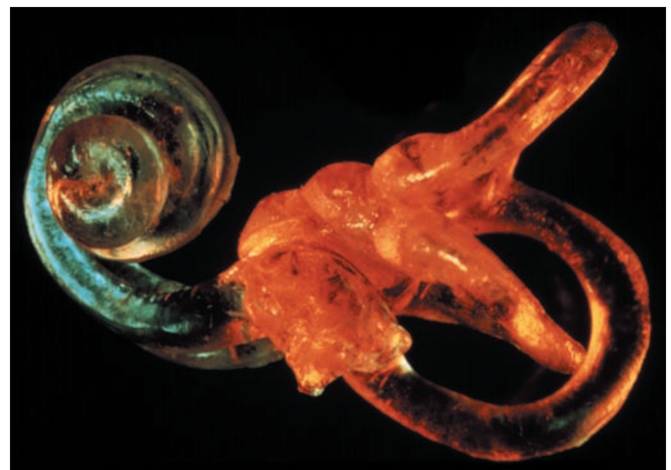


FIGURA 25-7 ▲ **Fotografía de un molde del laberinto óseo del oído interno**. La porción coclear del laberinto óseo aparece en *azul verdoso*; el vestíbulo y los conductos semicirculares se ven *rojo anaranjados* (gentileza de la Dra. Merle Lawrence).

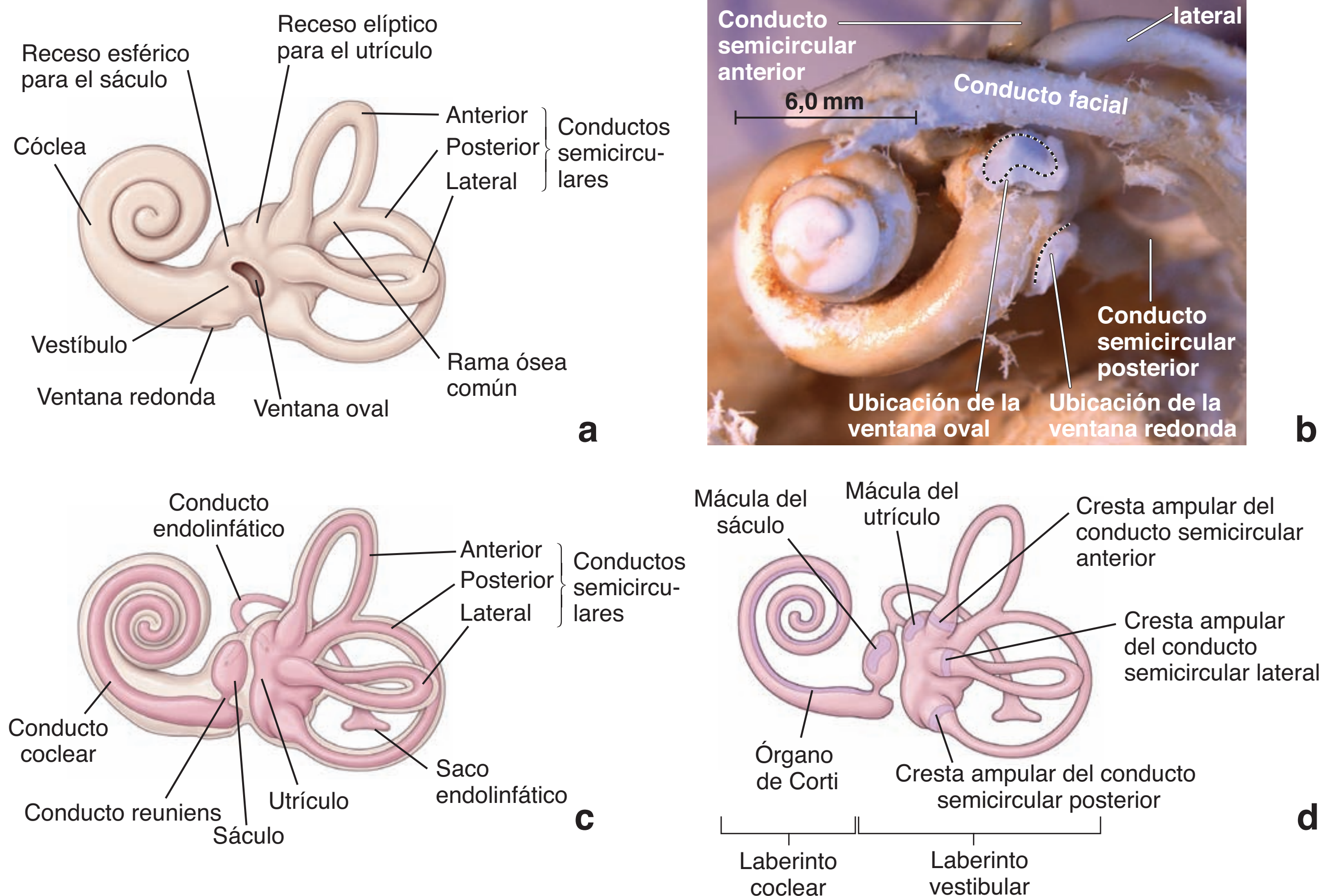


FIGURA 25-8 ▲ Diagramas y fotografía del oído interno humano. a. En esta vista lateral del laberinto óseo izquierdo se muestran sus divisiones: el vestíbulo, la cóclea y los tres conductos semicirculares. Están señalados los orificios conocidos como ventana oval y ventana redonda. **b**. Esta fotografía de un molde obtenido por inyección de resina de poliéster en el oído interno humano, muestra la forma auténtica del laberinto óseo. Se debe observar que el material inyectado sale de la cóclea a través de las ventanas oval y redonda. Además, en esta imagen se observa el molde del conducto facial que contiene el nervio facial. 5 × (gentileza de la Dra. Elsa Erixon). **c**. Diagrama de un laberinto membranoso del oído interno dentro del laberinto óseo. Se observa el conducto coclear con su trazado en espiral dentro de la cóclea ósea. El sáculo y el utrículo se ubican dentro del vestíbulo y los tres conductos semicirculares se ubican dentro de sus conductos respectivos. Esta vista del laberinto membranoso izquierdo permite observar el conducto endolinfático y el saco. **d**. Esta vista del laberinto membranoso izquierdo muestra las regiones sensoriales del oído interno encargadas del equilibrio y la audición. Estas regiones son la mácula del sáculo y la mácula del utrículo, la cresta ampular de los tres conductos semicirculares y el órgano espiral de Corti del conducto coclear.

CUADRO 25–1 Correlación clínica: otoesclerosis

La **otoesclerosis** es una de las causas más comunes de hipoacusia adquirida. Se ha informado que alrededor del 13 % de la población estadounidense padece otoesclerosis subclínica (otoesclerosis histológica). Sin embargo, la incidencia de la enfermedad clínica oscila entre el 0,5 % y el 1 %. Las personas con otoesclerosis manifiestan sufrir una hipoacusia progresiva. Los síntomas se tornan obvios entre los 20 y los 45 años de edad. La otoesclerosis es una enfermedad ósea metabólica que afecta únicamente al hueso temporal y a los huesecillos del oído y se caracteriza por el remodelado óseo anómalo. El estímulo que inicia el remodelado óseo en la otoesclerosis aún se desconoce pero algunos estudios recientes asocian este hecho con la infección por el virus del sarampión. El hueso maduro de la región de la ventana oval enla pared medial de la cavidad timpánica, que separa el oído medio del oído interno, es resorbido por los osteoclastos y reemplazado por tejido óseo inmaduro mucho más grueso. Debido a que la base del estribo normalmente encaja en la ventana oval y vibra con libertad para permitir la transmisión del sonido hacia el oído interno, el remodelado óseo en esta región provoca la fijación del estribo al hueso circundante. El estribo consolidado (o inmovilizado en su sitio) no puede vibrar e impide que las ondas sonoras lleguen al espacio de líquido perilinfático del oído interno, lo cual es la causa de la hipoacusia de conducción. El tratamiento de la otoesclerosis incluye varias opciones: tratamiento farmacológico con fluoruros y bifosfonatos para inhibir el remodelado óseo, amplificación de los sonidos con audífonos y extirpación quirúrgica del estribo (**estapedectomía**) con un implante posterior de una prótesis entre el yunque y la ventana oval. La cirugía suele ser el método más eficaz para manejar la otoesclerosis; en más del 90 % de los pacientes ocurre la desaparición completa de la hipoacusia de conducción.

los conductos semicirculares anterior y posterior se unen en un extremo y forman la **rama ósea común** (v. fig. 25-8a).

La cóclea es una hélice de forma cónica que está en comunicación con el vestíbulo.

La luz de la **cóclea**, al igual que la de los conductos semicirculares, está en continuidad con la del vestíbulo. Se comunica con el vestíbulo en el lado opuesto al de los conductos semicirculares. Entre su base y su vértice, la cóclea describe alrededor de dos vueltas y tres cuartos en torno al cono central de hueso esponjoso conocido como **modiolo** (lámina 108, pág. 1026). Dentro del modiolo hay un ganglio sensitivo, el **ganglio espiral (de Corti)**. Un orificio del conducto, la ventana redonda ubicada en su superficie inferior cerca de la base, está cubierto por una membrana delgada (la **membrana timpánica secundaria**).

Estructuras del laberinto membranoso

El laberinto membranoso contiene la endolinfa y se encuentra suspendido dentro del laberinto óseo.

El **laberinto membranoso** consiste en una serie de sacos y conductos interconectados que contienen la endolinfa. Se encuentra suspendido dentro del laberinto óseo (fig. 25-8c) y el espacio restante está ocupado por la perilinfa. Las divisiones del laberinto membranoso son dos: el **laberinto coclear** y el **laberinto vestibular** (fig. 25-8d).

El laberinto vestibular contiene las siguientes partes:

- Tres **conductos semicirculares** que se hallan dentro de los conductos semicirculares y se continúan con el utrículo.
- El **utrículo** y el **sáculo**, que se hallan insertos en las cavidades del vestíbulo y se comunican a través del **conducto utriculosacular** membranoso.

El laberinto coclear contiene el **conducto coclear**, el cual a su vez se halla dentro de la cóclea y es continuo con el sáculo (v. fig. 25-8c y d).

Células sensoriales del laberinto membranoso

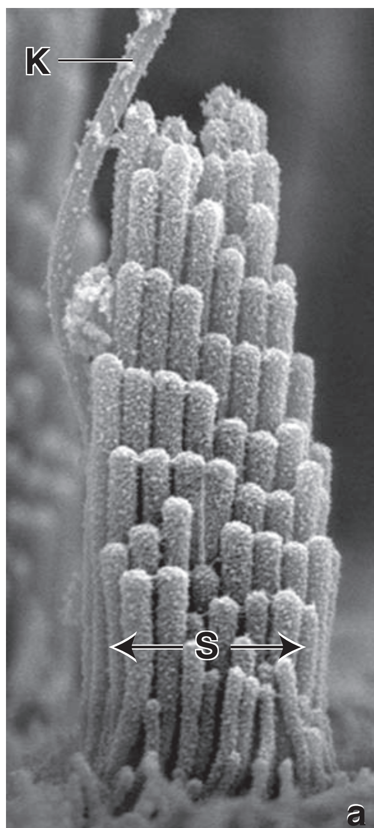
El laberinto membranoso posee células sensoriales especializadas que se ubican en seis regiones.

Seis regiones sensoriales del laberinto membranoso están compuestas por **células ciliadas** y **células de sostén** accesorias. Estas regiones se proyectan desde la pared del laberinto membranoso hacia el espacio endolinfático en cada oído interno (v. fig. 25-8d):

- Tres **crestas ampulares** situadas en las ampollas membranosas de los conductos semicirculares. Son sensibles a la aceleración angular de la cabeza (es decir, cuando se gira la cabeza).
- Dos máculas, una en el utrículo (**mácula del utrículo**) y otra en el sáculo (**mácula del sáculo**). Perciben la posición de la cabeza y su movimiento lineal.
- El **órgano espiral de Corti**, que se proyecta en la endolinfa del conducto coclear. Funciona como receptor del sonido.

Las células ciliadas son los mecanorreceptores epiteliales de los laberintos vestibular y coclear.

Las **células ciliadas** de los laberintos vestibular y coclear funcionan como **transductores mecanoeléctricos**. Convierten la energía mecánica en energía eléctrica, que después se transmite al encéfalo a través del nervio vestibulococlear. El nombre de las células ciliadas proviene del haz organizado de evaginaciones rígidas y agrupadas que hay en su superficie



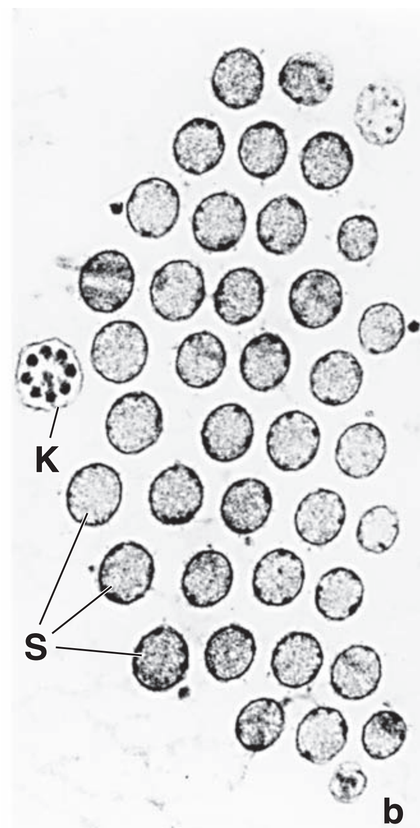


FIGURA 25-9 ▲ Fotomicrografías electrónicas del cinocilio y de los estereocilios de una célula sensorial ciliada vestibular. a. Fotomicrografía electrónica de barrido de una célula sensorial ciliada de la mácula del utrículo. Se debe observar la relación del cinocilio (*K*) con los estereocilios (*S*). 47500 ×. (Reproducido con autorización de Rzadzinska AK, Schneider ME, Davies C, Riordan GP, Kachar B. *An actin molecular treadmill and myosins maintain stereocilia functional architecture and self-renewal*. J CellBiol 2004; 164:887–897). **b**. Fotomicrografía electrónica de transmisión del cinocilio (*K*) y los estereocilios (*S*) de una célula ciliada vestibular en corte transversal. El cinocilio posee un diámetro mayor que el de los estereocilios. 47500 ×. (Reproducido con autorización de Hunter-Duvar IM, Hinojosa R. *Vestibule: sensoryepithelia*. In: Friedmann I, Ballantyne J, eds. Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. London: Butterworth, 1984).

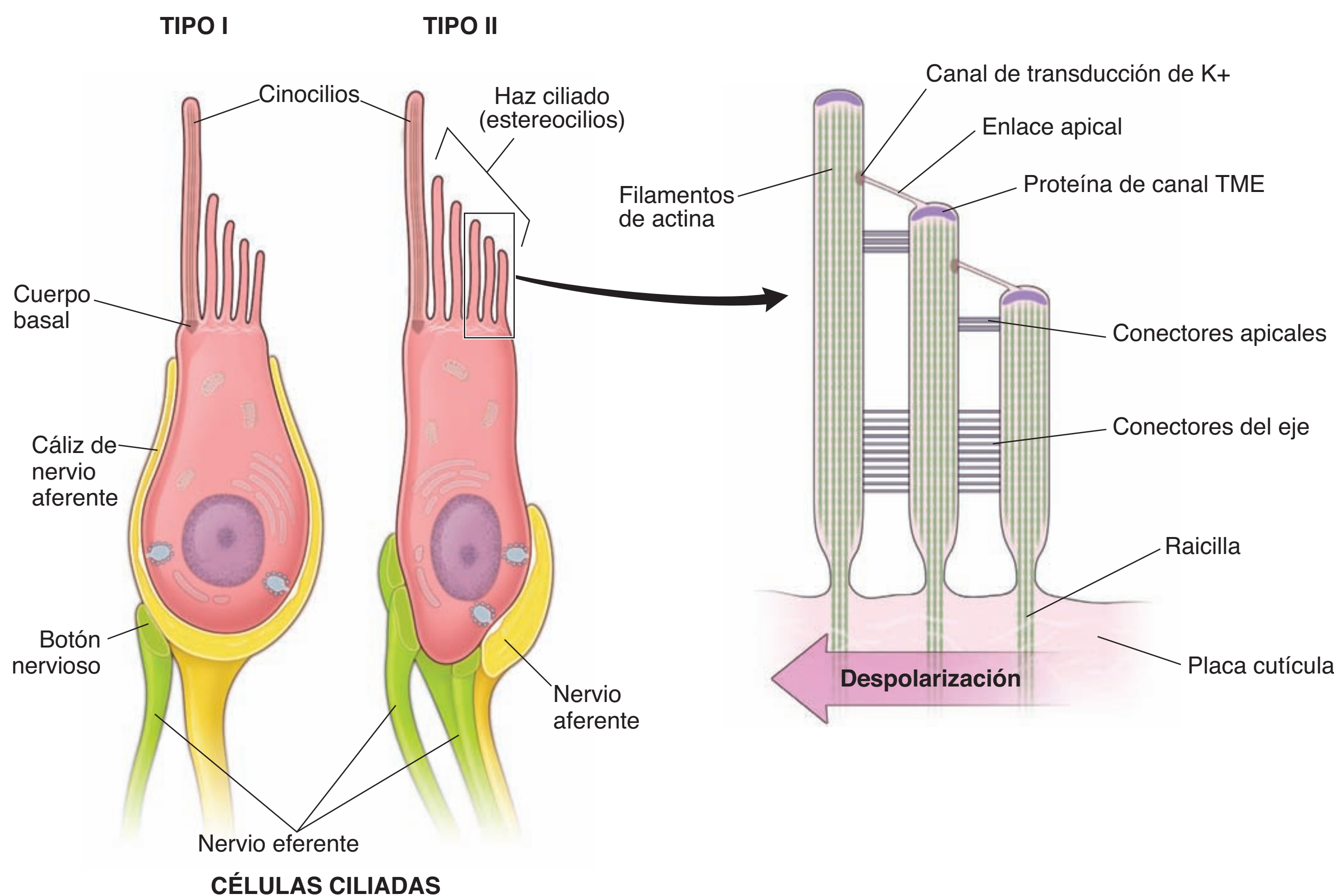


FIGURA 25-10 ▲ Diagrama de dos tipos de células ciliadas en las regiones sensoriales del laberinto membranoso. La célula ciliada tipo I tiene forma de pera y una base redondeada. La base está encerrada dentro de una expansión con forma de cáliz de una terminación nerviosa aferente que tiene varios sitios de sinapsis en cinta además de varios botones sinápticos para las terminaciones nerviosas eferentes. Se debe notar las especializaciones de la superficie apical de estas células, que comprenden un cinocilio y un haz ciliado. El citoplasma apical de las células ciliadas contiene cuerpos basales para la fijación del cinocilio y un velo terminal para la fijación de los estereocilios. La célula ciliada tipo II es cilíndrica y en su base posee varias terminales nerviosas para fibras nerviosas tanto aferentes como eferentes. Las especializaciones de la superficie apical son idénticas a las de la célula tipo I. La organización molecular de los estereocilios se puede ver en el *rectángulo ampliado*. El enlace apical conecta la membrana plasmática lateral del eje del estereocilio (donde se ubican los conductos de transducción de K^+) con el extremo del estereocilio más corto (donde está la proteína de canal transductora mecanoeléctrica [TME]). El desplazamiento de los estereocilios hacia el cinocilio activa los conductos TME, que despolariza la célula ciliada, mientras que el movimiento en la dirección opuesta (alejándose del cinocilio) causa una hiperpolarización. Obsérvese que el extremo proximal de cada estereocilio está adelgazado y que sus raicillas estrechas se insertan en el velo terminal (placa cuticular) de la célula ciliada. También se observan otros conectores fibrilares entre los estereocilios contiguos.

apical. Esta superficie contiene un **haz ciliar** formado por hileras de estereocilios llamados *cilios sensoriales*. Las hileras aumentan su altura en una dirección particular a través del haz (fig. 25-9). En el sistema vestibular, cada célula ciliada posee un solo cilio verdadero llamado **cinocilio**, que está situado detrás de la hilera de estereocilios más largos (fig. 25-10). En el sistema auditivo, las células ciliadas pierden su cilio durante el desarrollo pero conservan el **cuerpo basal**. La posición del cinocilio (o del cuerpo basal) detrás de la hilera de estereocilios más largos define la polaridad de este haz ciliar asimétrico. En consecuencia, el movimiento de los estereocilios hacia el cinocilio se perciben en forma diferente al movimiento en la dirección opuesta (v. más adelante).

Los estereocilios de las células ciliadas son estructuras rígidas que contienen proteínas de canal transductoras mecanoeléctricas en sus extremos distales.

Los **estereocilios de las células ciliadas** poseen una estructura molecular similar a la que se describió en la página 120. Su estructura central interna está formada por filamentos de actina muy juntos, vinculados por **fimbrina** y **espina** (proteínas de unión a actina). La alta densidad de los filamentos de actina y su amplio patrón de enlaces cruzados le imparten rigidez y dureza al eje o cuerpo del estereocilio. El cuerpo se adelgaza en su extremo proximal cerca de la superficie apical de la célula, donde los filamentos centrales de cada estereocilio están anclados en el velo terminal (placa cuticular). Cuando los estereocilios se desvían, pivotean a la altura de sus extremos proximales como si fueran bastones rígidos (v. fig. 25-10). El examen microscópico electrónico de transmisión del extremo distal libre del esterocilio, permite identificar una placa electrodensa en el lado citoplasmático de la membrana plasmática. Esta placa corresponde a la **proteína de canal transductora mecanoeléctrica (TME)**. Un enlace cruzado fibrilar llamado **enlace apical** conecta el extremo del estereocilio con el eje de un estereocilio más largo contiguo (v. fig. 5-10). El enlace apical deempeña un papel importante en la activación de los conductos TME en los extremos de los estereocilios y en la apertura de conductos de transducción de

K^+ adicionales en el sitio de su inserción en el eje del estereocilio contiguo (v. fig. 25-10). Las estructuras moleculares de los conductos de K^+ transductores y de los enlaces apicales aún no se conocen. Los estereocilios individuales están conectados, además, por una variedad de enlaces cruzados extracelulares de tipo fibrilar.

En ratones de laboratorio, una mutación que afecta el gen codificador de la proteína **espina**, causa síntomas cocleares y vestibulares. Se observa una pérdida temprana de la audición; además, los animales pasan la mayor parte del tiempo caminando o girando en círculos. Los estereocilios de estos animales no mantienen la rigidez necesaria para el funcionamiento adecuado de los **conductos TME**.

Todas las células ciliadas emplean conductos iónicos activados mecánicamente para generar potenciales de acción.

Todas las células ciliadas del oído interno parecen funcionar a través de la desviación o inclinación (*pivoting)* de sus estereocilios rígidos. La transducción mecanoeléctrica se produce en los estereocilios que se desvían hacia su borde más alto (hacia el cinocilio, si está presente). Este movimiento ejerce tensión sobre los enlaces apicales fibrilares y la fuerza generada se utiliza para abrir los **conductos iónicos activados mecánicamente** cerca del extremo del estereocilio. Esto permite el ingreso de K^+, lo cual provoca una despolarización de la célula receptora. Esta despolarización provoca la apertura de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje en la superficie basolateral de las células ciliadas y la secreción de un neurotransmisor que genera un potencial de acción en terminaciones nerviosas aferentes. El movimiento en la dirección opuesta (alejándose del cinocilio) cierra los conductos TEM y causa una hiperpolarización de la célula receptora. Los medios por los cual los estereocilios se desvían o se inclinan, varían de un receptor a otro. Este tema se desarrolla en las secciones que describen cada región receptora.

Las células ciliadas se comunican con las fibras nerviosas aferentes por medio de sinapsis "en cinta", un tipo especializado de sinapsis química.

La desviación de los estereocilios de las células ciliadas genera una tasa elevada de impulsos prolongados que se transmiten rápidamente a las fibras nerviosas aferentes. Para lograr una liberación rápida del neurotransmisor de glutamato desde las vesículas sinápticas, las células ciliadas poseen **sinapsis en cinta** especializadas que contienen orgánulos llamados **cintas**. Con el microscopio electrónico, las cintas aparecen como

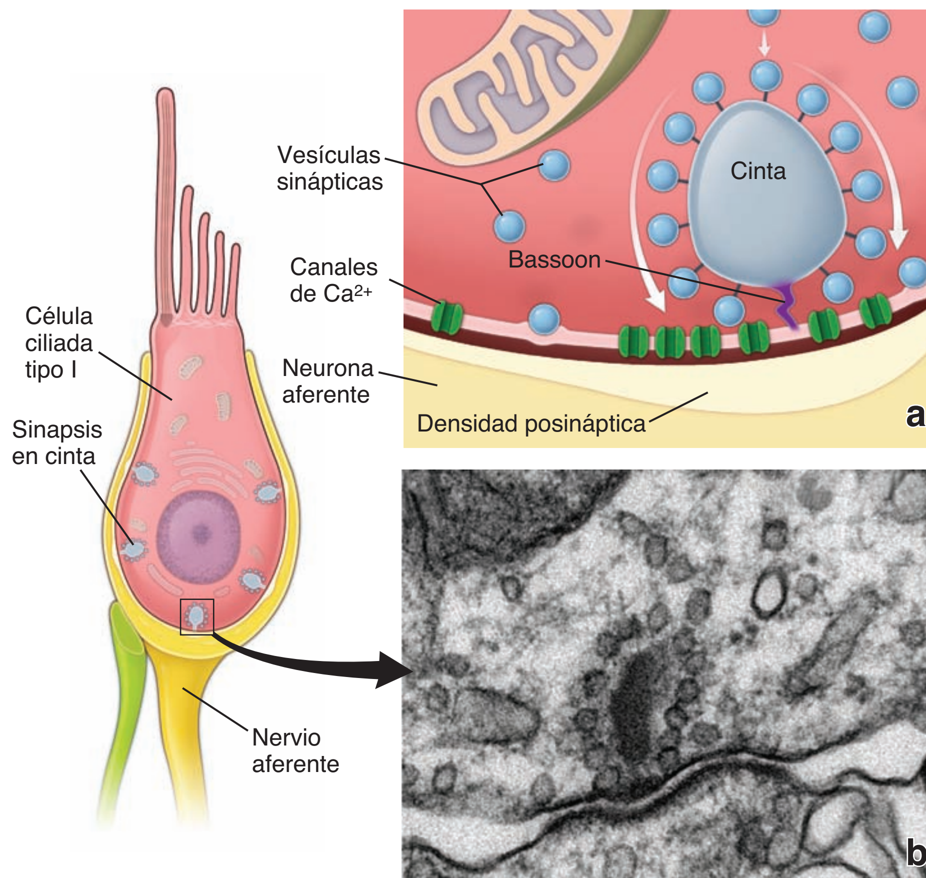


FIGURA 25-11 ▲ **Diagrama y fotomicrografía electrónica de una sinapsis en cinta en la célula ciliada.** El diagrama de la izquierda muestra una célula ciliada tipo I con varias sinapsis en cinta especializadas en transmitir impulsos de larga duración y alto volumen a los extremos de las terminaciones nerviosas aferentes (*amarillo*). **a**. Este esquema de una sinapsis en cinta muestra el complejo proteínico en cinta que contiene diversas proteínas de matriz presinápticas (RIM, RIBEYE y Piccolo) y que está adherido a la placa presináptica por medio de otra proteína llamada Bassoon. La superficie de la cinta sirve como sitio de adhesión para múltiples vesículas sinápticas. Se debe observar la presencia de los conductos de Ca^{2+} activados por voltaje en la membrana presináptica junto a la adhesión de la cinta. Al ingresar el Ca^{2+}, la cinta acelera el movimiento de las vesículas hacia la membrana presináptica para lograr la fusión (de manera similar a una cinta transportadora que se mueve a alta velocidad). **b**. Esta fotomicrografía electrónica de la sinapsis en cinta de una célula ciliada coclear de ratón, muestra el complejo proteínico en cinta con sus células sinápticas adheridas. 27400 ×. (Reproducido con autorización de Neef A, Khimich D, Pirih P, y cols. *Probing the mechanism of exocytosis at the hair cell ribbon synapse.* J Neurosci 2007;27:12933–12944).

láminas electrodensas, de forma ovoide y con un espesor de 30 nm, adheridas a la membrana presináptica por medio de estructuras electrodensas (fig. 25-11). Esto permite que las cintas floten justo por encima de la lámina presináptica como si fueran globos atados con una cuerda corta. Las cintas sujetan una gran cantidad de vesículas sinápticas en su superficie que se preparan para la fusión con la membrana presináptica y que contienen una alta densidad de conductos Ca^{2+} activados por voltaje (v. fig. 25-11). Después de activar los conductos Ca^{2+}, la cinta se convierte en una cinta transportadora rápida que reparte las vesículas por la membrana presináptica para la fusión. El grupo de vesículas sinápticas sujetas es aproximadamente cinco veces mayor que el de las vesículas restantes. Las cintas contienen diversas proteínas, entre ellas la proteína RIM de zona activa que interactúa con la rab3, una enzima GTPasa que se expresa en la superficie de las vesículas sinápticas. Otras proteínas del complejo de cintas incluyen las proteínas presinápticas de la matriz, como la RIBEYE, Bassoon y Piccolo. Una célula ciliada normalmente contiene entre 10 y 20 cintas. Estas sinapsis en cinta también se hallan en los fotorreceptores y en las células bipolares de la retina.

Existen dos tipos de células ciliadas en el laberinto vestibular.

Ambos tipos de **células ciliadas** se asocian con las **terminaciones nerviosas aferentes** y **eferentes** (v. fig. 25-10). Las **células ciliadas tipo I** tienen forma de pera, con una base redondeada y un cuello delgado y están rodeadas por un cáliz de nervios aferentes y algunas fibras nerviosas eferentes. Las **células ciliadas tipo II** son cilíndricas y poseen terminaciones nerviosas o botones aferentes y eferentes en su base (v. fig. 25-10).

Receptores sensoriales del laberinto membranoso

Las crestas ampulares son sensores de los movimientos angulares de la cabeza.

Cada ampolla del conducto semicircular contiene una **cresta ampular**, que es un receptor sensorial de los movimientos angulares de la cabeza (fig. 25-12 y 25-13). La cresta ampular es una rugosidad epitelial transversal engrosada que se orienta de forma perpendicular al eje longitudinal del conducto semicircular y está compuesta por células epiteliales ciliadas y células de sostén (lámina 108, pág. 1026).

Una masa gelatinosa de proteínas y polisacáridos, conocida como **cúpula**, está adherida a las células ciliadas de cada cresta (v. fig. 25-12). La cúpula se extiende hacia la luz y está rodeada por la endolinfa. Durante el movimiento de rotación de la cabeza, las paredes de los conductos semicirculares óseos y de los conductos semicirculares membranosos se mueven, pero la endolinfa contenida en su interior tiene la tendencia a retrasarse a causa de la inercia. La cúpula, que se proyecta hacia la endolinfa, oscila por el movimiento diferencial entre la cresta fijada a la pared del conducto y la endolinfa. La desviación de los estereocilios en el espacio estrecho que hay entre las células ciliadas y la cúpula, genera impulsos nerviosos en las terminaciones nerviosas asociadas.

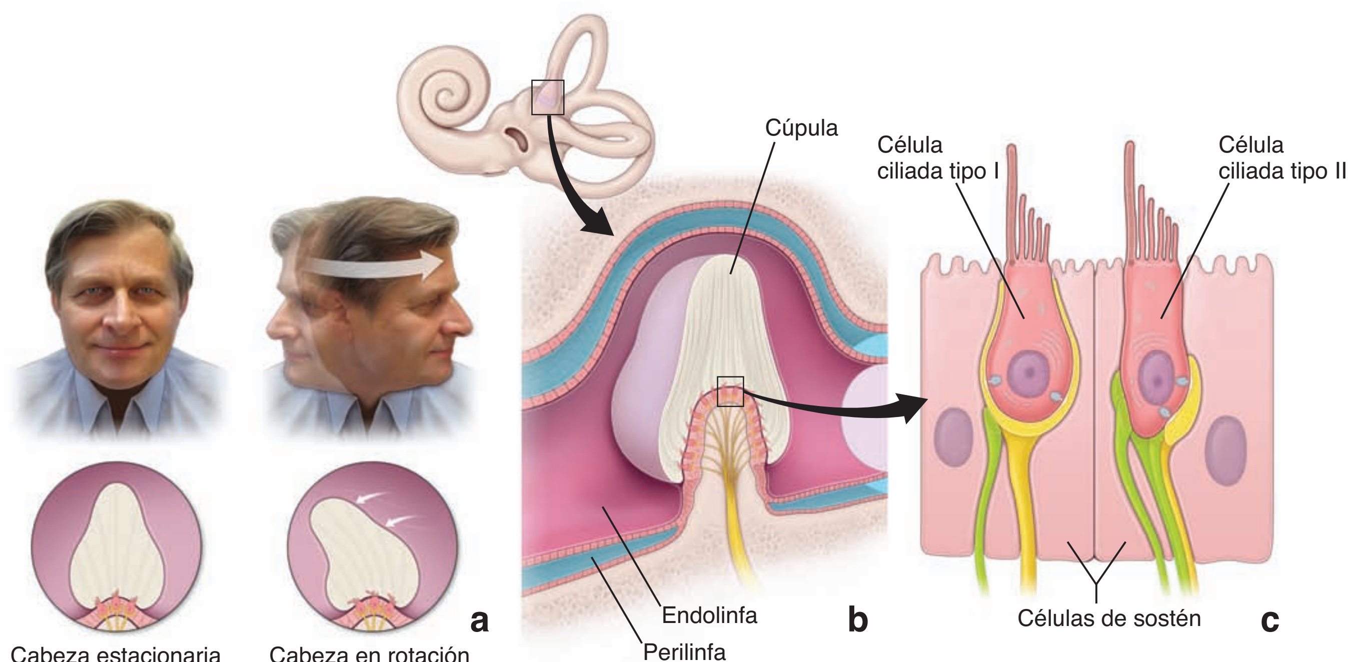


FIGURA 25-12 ▲ **Diagrama de la función y estructura de la cresta ampular de un conducto semicircular**. **a**. Como se ve en este diagrama, la cresta ampular funciona como un sensor del movimiento angular de la cabeza. Por ejemplo, cuando la cabeza de la personal de la imagen rota hacia la izquierda, el laberinto óseo también rota a la misma velocidad junto con la cabeza. Sin embargo, la endolinfa se retrasa debido a su propia inercia líquida. Dado que la cresta ampular está fijada a la pared del laberinto óseo, oscilará debido al retraso de la endolinfa en la dirección opuesta al movimiento de la cabeza. **b**. La estructura de la cresta ampular comprende el epitelio sensorial y una gran cúpula formada por una masa gelatinosa de proteínas y polisacáridos que se proyecta hacia la pared no sensorial de la ampolla. Se debe notar que la ampolla membranosa está llena de endolinfa y rodeada de perilinfa. **c**. El epitelio sensorial de la cresta ampular está compuesto por células ciliadas tipo I y tipo II y células de sostén. Los estereocilios y el cinocilio de cada célula ciliada se hallan insertos en la ampolla. Su desvío mecánico activa los conductos K^{+}, lo cual provoca la despolarización de la célula.

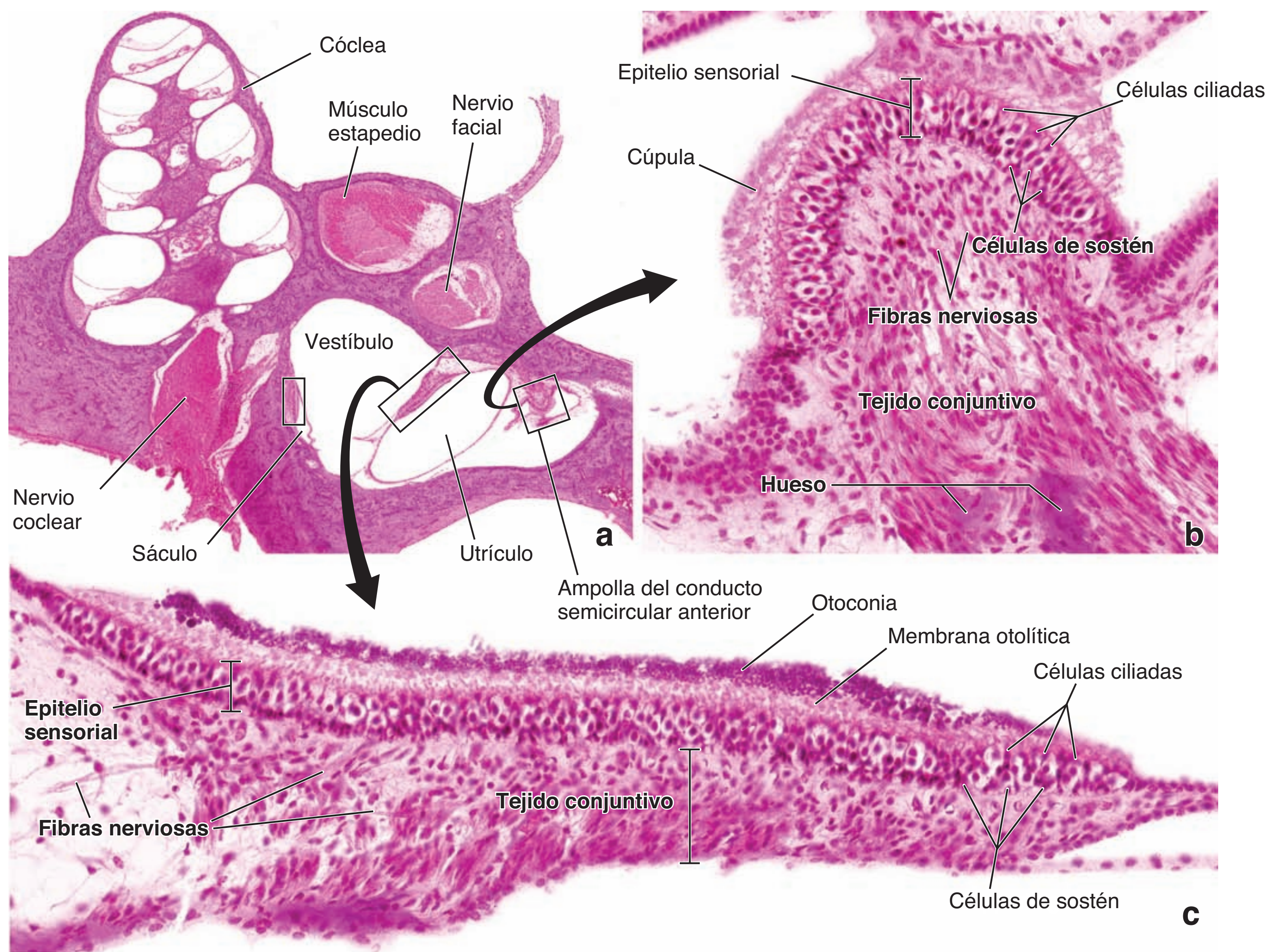


FIGURA 25-13 ▲ Fotomicrografía de la cresta ampular y la mácula del utrículo del oído interno. a. Esta vista con poco aumento de un corte horizontal del hueso temporal muestra diversas regiones del oído interno. La cóclea prominente contiene un conducto coclear bien conservado con un nervio coclear que surge de la base del modiolo. Se debe observar el corte transversal del músculo estapedio y el nervio facial. La cavidad central del diagrama representa el vestíbulo que contiene tres partes del laberinto membranoso: el utrículo, el sáculo y la ampolla del conducto semicircular anterior. Los sitios de los receptores sensoriales (mácula del utrículo, mácula del sáculo y cresta ampular) se encuentran dentro de los rectángulos. 20×. **b.** Esta vista con más aumento de la cresta ampular desde el conducto semicircular anterior muestra un epitelio sensorial grueso que contiene dos tipos de células: las células ciliadas de la capa superior y las células de sostén de la capa basal. Obsérvese que las evaginaciones ciliadas sensoriales de las células son muy difíciles de distinguir y están cubiertas por la cúpula. El tejido conjuntivo laxo subyacente se extiende hasta la pared del laberinto óseo y contiene fibras nerviosas con células de Schwann, fibroblastos, capilares y otras células del tejido conjuntivo asociadas. 380×. **c**. Esta vista con más aumento de la mácula del utrículo muestra un epitelio sensorial similar al de la cresta ampular. El epitelio sensorial se encuentra superpuesto por la membrana otolítica que contiene una capa teñida más oscura de otoconia (otolitos) en su superficie. 380 ×. (Copyright © 2010 Regents of the University of Michigan. Reproducido con autorización).

Las máculas del sáculo y el utrículo son sensores de la gravedad y de la aceleración lineal.

Las **máculas** del sáculo y el utrículo son engrosamientos inervados del epitelio sensorial que está en contacto con la endolinfa de estas estructuras vestibulares (v. fig. 25-13 y 25-14). Al igual que las crestas, cada mácula está compuesta por **células ciliadas tipo** I y **tipo II**, células de sostén y terminaciones nerviosas asociadas a las células ciliadas. Las máculas del utrículo y el sáculo están orientadas de manera perpendicular una con respecto a la otra. Cuando una persona está de pie, la mácula del utrículo está en un plano horizontal y la mácula del sáculo está en un plano vertical.

Las células ciliadas están polarizadas con respecto a la **estriola**, que es un plano imaginario que describe una curva a través del centro de cada mácula (v. fig. 25-14). A cada lado de la estriola, los cinocilios de las células ciliadas se orientan en direcciones opuestas, miran hacia la estriola del utrículo y le dan la espalda a la estriola del sáculo. Debido a la polarización de las células ciliadas, las máculas del sáculo y el utrículo son sensibles a las múltiples direcciones de las aceleraciones lineales.

El material gelatinoso de polisacárido que cubre las máculas se denomina **membrana otolítica** (v. fig. 25-14). Su superficie externa contiene cuerpos cristalinos, de entre 3 μm y 5 μm, compuestos por carbonato de calcio y una proteína (fig. 25-15). Los **otolitos**, también llamados **otoconia**, son más pesados que la endolinfa. La superficie externa de la membrana otolítica se halla opuesta a la superficie donde están insertos los estereocilios de las células ciliadas. La membrana otolítica se mueve sobre la mácula de una manera análoga al movimiento de la cúpula sobre la cresta. Los estereocilios de las células ciliadas se desvían por la gravedad en la persona estacionaria cuando la membrana otolítica y sus otolitos actúan

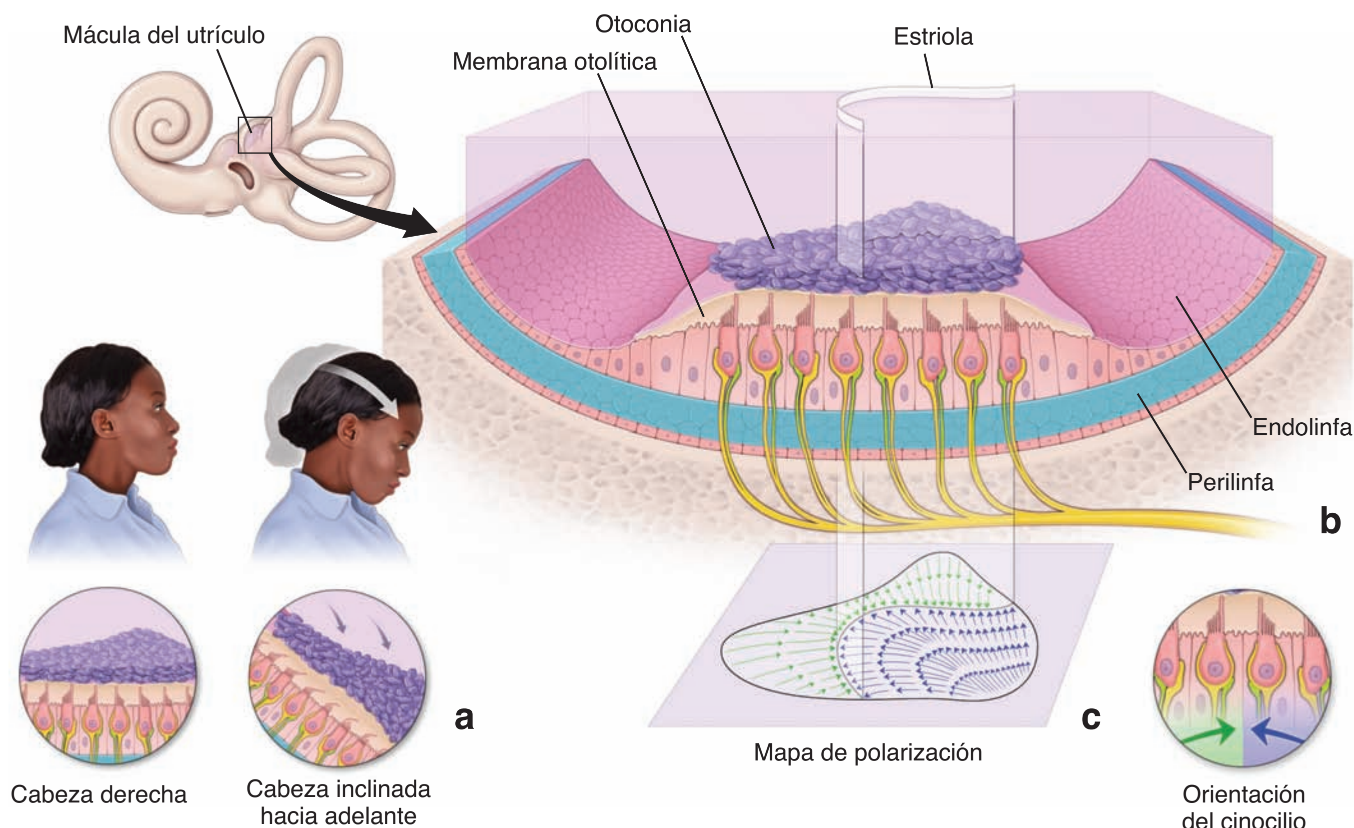


FIGURA 25-14 ▲ Diagrama de la función y estructura de la mácula dentro del utrículo. **a**. Como se observa en este diagrama, la mácula del utrículo (al igual que la mácula del sáculo) funciona como un sensor de gravedad y de aceleración lineal. Por ejemplo, cuando la cabeza de la persona de la imagen se inclina hacia adelante, pequeños cristales de carbonato de calcio, llamados otolitos, se desplazan en la superficie de la membrana otolítica. Este movimiento es detectado por las células ciliadas subyacentes. **b**. La mácula está compuesta por el epitelio sensorial que contiene células ciliadas tipo I y tipo II. Las evaginaciones de la célula ciliada se hallan insertas en la membrana otolítica polisacárida gelatinosa. La superficie luminal de la membrana está cubierta por otolitos más pesados que la endolinfa. **c**. Como se ve en el mapa debajo de la mácula, las células ciliadas están polarizadas con respecto a la estriola, que es un plano imaginario que describe una curva a través del centro de cada mácula. Se debe notar que a cada lado de la estriola, los cinocilios de las células ciliadas se orientan en direcciones opuestas y miran hacia la estriola (obsérvese la dirección de las flechas *azules* y *verdes* en el mapa de polarización del utrículo). Esta disposición sólo se observa en el utrículo, ya que en la mácula del sáculo, los cinocilios de las células ciliadas se alejan de la estriola.

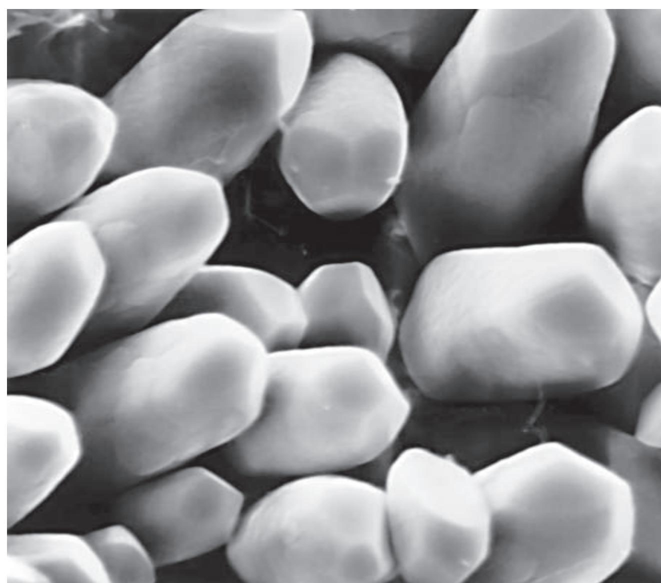


FIGURA 25-15 ▲ Micrografía electrónica de barrido de otolitos humanos. Cada otolito posee un cuerpo cilíndrico alargado con facetas de tres cabezas en cada extremo. 5 000 ×.

sobre ellos. También se desvía o se inclinan durante el movimiento lineal cuando la persona se mueve en línea recta y la membrana otolítica se arrastra sobre los estereocilios debido a la inercia. En ambos casos, el movimiento de la membrana otolítica provoca que los estereocilios se desplacen hacia el cinocilio para activar los conductos TEM. Esto despolariza las células ciliadas y genera potencial de acción. El desplazamiento de los estereocilios en dirección opuesta al cinocilio causa la hiperpolarización de las células ciliadas e inhibe la generación del potencial de acción.

El órgano espiral de Corti es el sensor de las vibraciones sonoras.

El **conducto coclear** divide el conducto coclear en tres compartimentos paralelos o rampas:

- **Rampa intermedia**, el compartimento intermedio del conducto coclear
- **Rampa vestibular**
- **Rampa timpánica**

El **conducto coclear es, en realidad, la rampa intermedia** (fig. 25-16). La rampa vestibular y la rampa timpánica son los espacios por encima y por debajo, respectivamente, de la rampa intermedia. La rampa intermedia es un **espacio que contiene endolinfa** que está en conti-

Conducto coclear (rampa intermedia)
Helicotrema
Modiolo
Nervio coclear
Membrana vestibular (membrana de Reissner)
Estría vascular
Lámina espiral ósea
Rampa vestibular
Rampa intermedia
Rampa timpánica
Ligamento espiral
Órgano espiral de Corti
Membrana basilar
Ganglio espiral
a

SV
VM
Rampa vestibular
OSL
SM
SL
BM
CN
SG
Rampa timpánica
b

FIGURA 25-16 ▲ **Diagrama esquemático y fotomicrografía del conducto coclear**. **a**. Vista de un corte transversal de la espira basal del conducto coclear en el *cuadrado* de orientación más reducido. Esta vista de un corte mediomodiolar de la cóclea ilustra la posición del conducto coclear dentro de las dos vueltas y tres cuartos (2,75) del caracol óseo. Obsérvese que en la parte superior de la cóclea, la rampa vestibular y la rampa timpánica se comunican entre sí en la helicotrema (parte apical). La rampa intermedia y la lámina espiral ósea dividen la cóclea en una rampa vestibular y una rampa timpánica, que contienen perilinfa. La rampa intermedia (el espacio que hay dentro del conducto coclear) está lleno de endolinfa y contiene el órgano de Corti. **b**. Esta fotomicrografía muestra un corte de la espira basal del conducto coclear. Son visibles la lámina espiral ósea (*OSL*) y su continuación membranosa, la membrana basilar (*BM*), así como la membrana vestibular (*VM*). Se debe notar la ubicación de la rampa vestibular, la rampa intermedia (*SM*) o conducto coclear y la rampa timpánica. Las tres paredes de la rampa intermedia están formadas en su pared inferior por la membrana basilar, en su pared lateral por la estría vascular (*SV*) y el ligamento espiral subyacente (*SL*) y en su pared superior por la membrana vestibular. El órgano espiral de Corti está en la pared inferior del conducto coclear. Las dendritas del nervio coclear (*CN*) que se originan en el ganglio espiral (*SG*) ingresan en el órgano espiral de Corti. Los axones de las células del ganglio espiral forman la porción coclear del nervio vestibulococlear. 65 ×.



FIGURA 25-17 ▲ **Fotomicrografía electrónica de transmisión de la membrana vestibular (membrana de Reissner).** Aquí se observan dos tipos de células: una célula mesotelial, que mira hacia la rampa vestibular y está bañada por la perilinfa y una célula epitelial, que mira hacia la rampa intermedia y está bañada por la endolinfa. 8 400 ×.

nuidad con la luz del sáculo y contiene, a su vez, el órgano espiral de Corti, el cual está apoyado sobre su pared inferior (v. fig. 25-16).

La **rampa vestibular** y la **rampa timpánica** son **espacios que contienen endolinfa** que se comunican entre sí en el vértice de la cóclea a través de un conducto pequeño llamado **helicotrema** (v. fig. 25-16b). La rampa vestibular comienza en la ventana oval y la rampa timpánica termina en la ventana redonda.

La rampa intermedia es un espacio triangular con su ángulo agudo unido al modiolo.

En un corte transversal, la rampa intermedia aparece como un espacio triangular cuyo ángulo más agudo se encuentra adherido a una extensión ósea del modiolo, la **lámina espiral ósea** (v. fig. 25-16). La pared superior de la rampa intermedia, que la separa de la rampa vestibular, es la **membrana vestibular (membrana de Reissner)** (fig. 25-17). La pared lateral o externa de la rampa intermedia está delimitada por un epitelio singular, la **estría vascular**. Su función se producir y mantener la endolinfa. La estría vascular encierra una compleja red capilar y contiene tres tipos de células (fig. 25-18). Las células marginales, que intervienen principalmente en el transporte de K^+, recubren el espacio endolinfático de la rampa intermedia. Las células intermedias que contienen el pigmento se encuentran diseminadas entre los vasos capilares. Las células basales separan la estría vascular del ligamento espiral subyacente. La pared inferior o piso de la rampa intermedia está formada por la **membrana basilar**, que es relativamente flácida y que aumenta su espesor y disminuye su rigidez a medida que describe un espiral desde la base hasta el vértice de la cóclea. El órgano espiral de

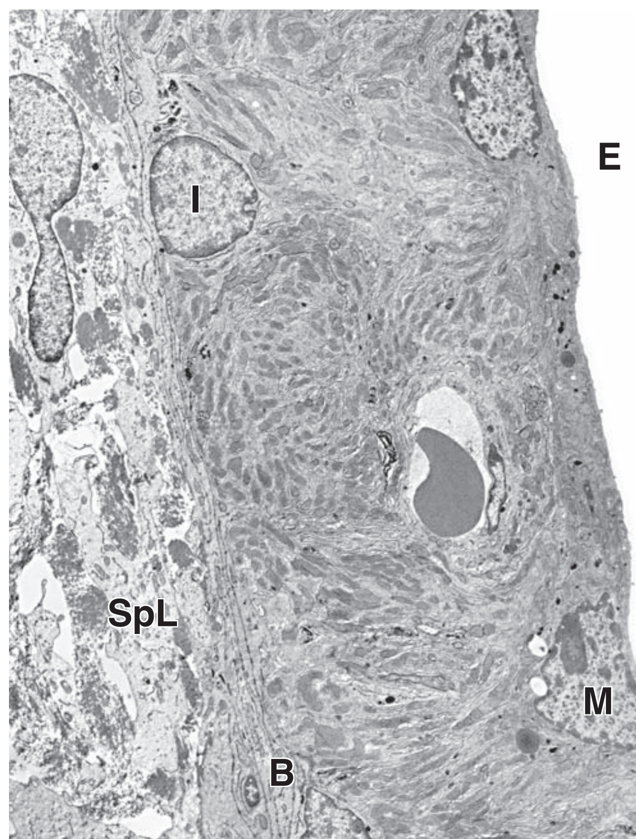


FIGURA 25-18 ▲ Fotomicrografía electrónica de transmisión de la estría vascular. Las superficies apicales de las células marginales (*M*) de la estría están bañadas por la endolinfa (*E*) de la rampa intermedia. Las células intermedias (*I*) se ubican entre las células marginales y las células basales (*B*). Las células basales separan las demás células de la estría vascular del ligamento espiral (*SpL*). 4 700 ×

CUADRO 25–2 Correlación clínica: hipoacusias – disfunción vestibular

Distintos tipos de trastornos pueden afectar el sistema auditivo y vestibular y provocar hipoacusis, mareos (vértigo) o ambos. La patología auditiva se clasifica en trastornos de conducción y trastornos de percepción. La **hipoacusia de conducción** se produce cuando las ondas sonoras sufren un bloqueo mecánico que les impide llegar a los receptores sensoriales auditivos del oído interno. En este tipo de trastorno, están involucrados principalmente el oído externo o las estructuras del oído medio. La hipoacusia de conducción es el segundo tipo más común de pérdida auditiva, después de la hipoacusia de percepción, y suele comprender una reducción del nivel del sonido percibido o la incapacidad de oír sonidos de poca intensidad. La hipoacusia de conducción puede ser causada por una otitis media (infección del oído medio); de hecho, ésta es la causa más común de hipoacusia temporal en los niños. El líquido que se acumula en la cavidad timpánica también puede provocar trastornos auditivos importantes en los niños. Otras causas frecuentes de la hipoacusia de conducción comprenden la acumulación de cerumen o la presencia de cuerpos extraños en el conducto auditivo externo o enfermedades que afectan los huesecillos del oído medio (otoesclerosis; v. también cuadro 25-1). En muchos casos, la hipoacusia de conducción se puede tratar en forma médica o quirúrgica y el trastorno puede no ser permanente.

La **hipoacusia de percepción** también puede ser causada por una lesión de las células sensoriales ciliadas en el oído interno, la rama de división coclear del nervio craneal VII, vías nerviosas del SNC o la corteza auditiva. Alrededor del 90 % de las hipoacusias son de este tipo. Puede ser congénita o adquirida. Entre las causas de hipoacusia de percepción adquirida se encuentran las infecciones del laberinto membranoso (p. ej., meningitis, otitis media crónica), las fracturas del hueso temporal, el traumatismo acústico (es decir, la exposición prolongada a un ruido excesivo) y la administración de ciertas clases de antibióticos y diuréticos.

Otra variedad de hipoacusia de percepción se produce con el envejecimiento. La hipoacusia de percepción no sólo comprende una reducción en el nivel de sonido sino que también afecta la capacidad de oír con claridad o de distinguir el lenguaje. La pérdida de las células ciliadas sensoriales o de las fibras nerviosas asociadas comienza en la espira basal de la cóclea y avanza hacia el vértice según pasa el tiempo. El trastorno característico es la hipoacusia para los sonidos de frecuencia alta, que recibe el nombre de **presbiacusia** (v. presbicia, pág. 987).

En pacientes seleccionados, el uso de un **implante coclear** puede restablecer parcialmente la función auditiva. El implante coclear es un dispositivo electrónico que consiste

(continúa en la página 1018)

CUADRO 25–2 Correlación clínica: hipoacusias – disfunción vestibular (cont.)

en un micrófono, un amplificador y un procesador del habla externos en conexión con un receptor implantado bajo la piel de la región mastoidea. El receptor está conectado a un implante intracoclear de multielectrodos insertado a lo largo de la pared del conducto coclear. Después de un entrenamiento considerable y de la sintonización adecuada del procesador del habla, se puede restablecer parcialmente la capacidad auditiva del paciente en diversos grados, que van desde el reconocimiento de sonidos fundamentales hasta mantener una conversación.

Corti se localiza sobre la membrana basilar y está cubierto por la **membrana tectoria**.

El órgano espiral de Corti está compuesto por células ciliadas, células falángicas y células de los pilares.

El **órgano espiral de Corti** es una capa epitelial compleja ubicada en el piso de la rampa intermedia (fig. 25-19 y lámina 109, pág. 1028). Está formado por los siguientes tipos de células:

- **Células ciliadas internas** (cercanas a la lámina espiral) y **células ciliadas externas** (más alejadas de la lámina espiral)
- **Células falángicas internas (de sostén)** y **células falángicas externas**
- **Células de los pilares**

En el órgano de Corti también otros tipos de células que tienen nombre pero cuya función se desconoce.

Las células ciliadas se organizan en hileras celulares internas y externas.

Las **células ciliadas internas** forman una sola hilera de células a lo largo de las dos vueltas y tres cuartos (2,75) del conducto coclear. La cantidad de células que forma el ancho de la hilera continua de **células ciliadas externas** es va-

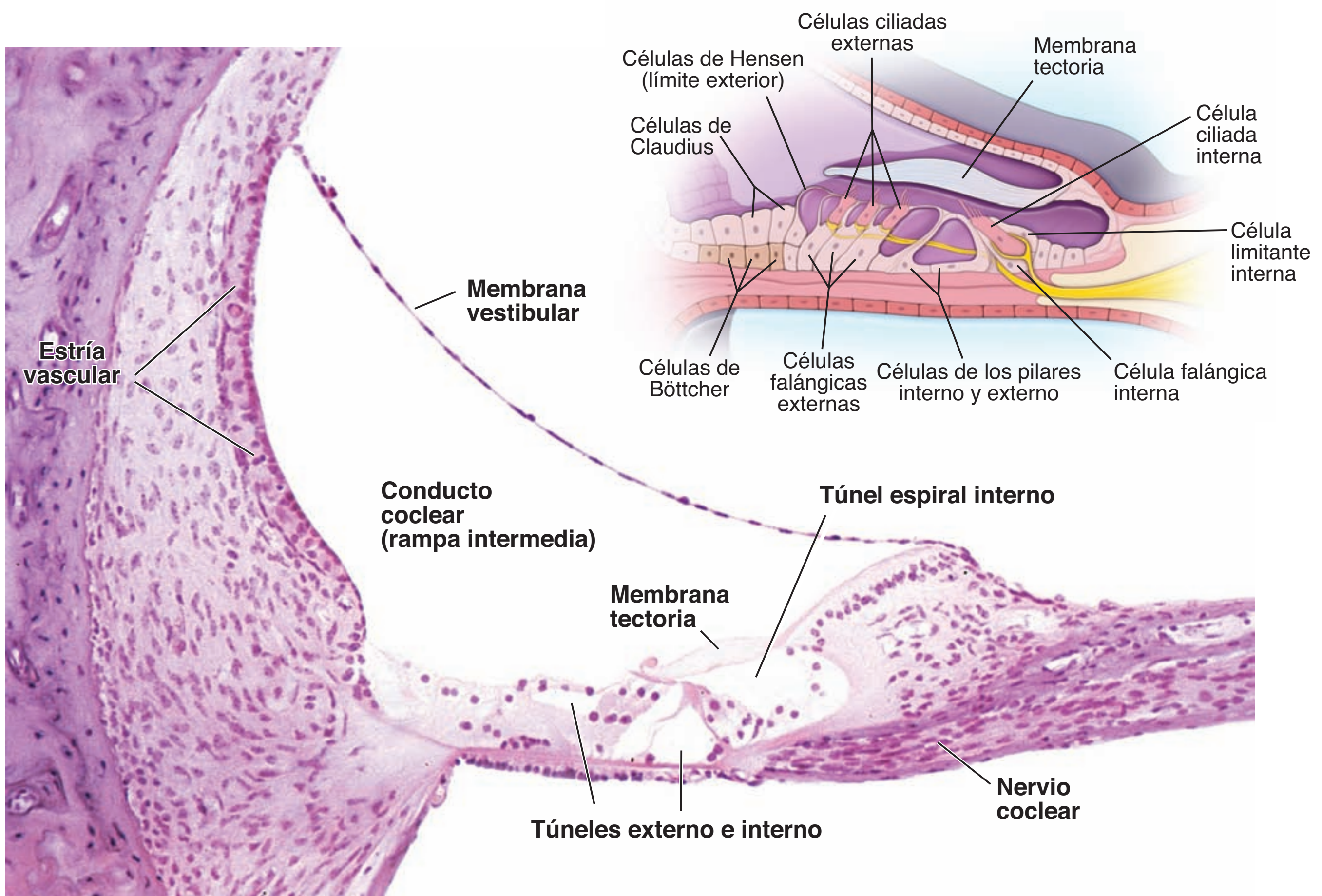


FIGURA 25-19 ▲ Fotomicrografía del conducto vestibular y del órgano espiral de Corti. Esta fotomicrografía del conducto coclear con un aumento mediano, muestra la estructura del órgano espiral de Corti. Se debe relacionar con el *recuadro*, en el cual están señaladas las características estructurales del órgano espiral. 180×. **Recuadro.** Diagrama de las células sensoriales y de sostén del órgano espiral de Corti. Las células sensoriales se dividen en una hilera interna y tres hileras externas de células ciliadas. Las células de sostén son las células de los pilares interno y externo, las células falángicas (células de Deiters) internas y externas, las células limitantes externas (células de Hensen), las células limitantes internas, las células de Claudius y las células de Böttcher.



FIGURA 25-20 ▲ Fotomicrografía electrónica de barrido del órgano espiral de Corti. Esta fotomicrografía electrónica muestra la disposición de los estereocilios en la superficie apical de las células ciliadas sensoriales cocleares de la única hilera de células ciliadas internas y de las tres hileras de células ciliadas externas. 3 250 ×.

riable. Se pueden encontrar tres hileras de células ciliadas en la parte basal del espiral (fig. 25-20). El ancho de la hilera aumenta gradualmente hasta ocupar cinco hileras de células en el vértice de la cóclea.

Las células falángicas y las células de los pilares proveen sostén a las células ciliadas.

Las **células falángicas** son células de sostén para ambas hileras de células ciliadas. Las células falángicas asociadas con las células ciliadas internas las rodean por completo (fig. 25-21a). Las células falángicas asociadas con las células ciliadas externas sólo rodean completamente su porción basal y envían las evaginaciones apicales hacia el espacio endolinfático (fig. 25-21b). Estas evaginaciones se aplanan cerca de los extremos apicales de las células ciliadas y en conjunto forman una lámina completa que rodea cada célula ciliada (fig. 25-22).

Los extremos apicales de las células falángicas se encuentran unidos estrechamente entre sí y también a las células ciliadas por medio de complejas uniones herméticas. Estas uniones forman la **lámina reticular** que sella el compartimento endolinfático y lo separa de los espacios intercelulares verdaderos del órgano de Corti (v. fig. 25-19 y 25-21b). El líquido extracelular de este espacio intercelular es la **cortilinfa**. Su composición es similar a la de los otros líquidos extracelulares y a la de la perilinfa.

Las **células de los pilares** poseen amplias superficies apicales y basales que forman placas y un citoplasma estrecho. Las células del pilar interno están apoyadas sobre el labio timpánico de la lámina espiral. Las células del pilar externo se sitúan sobre la membrana basilar. Entre ellas queda formado un túnel triangular, el **túnel espiral interno** (v. fig. 25-19).

La membrana tectoria se extiende sobre las células del órgano espiral de Corti desde el limbo espiral.

La **membrana tectoria** está adherida medialmente al modiolo. Su borde libre lateral se proyecta sobre el órgano de Corti y establece contacto con él por medio de los estereocilios de las células ciliadas. Está formada por haces de colágeno tipo II, V y IX de disposición radial incluidos en una sustancia fundamental densa y amorfa. Las glucoproteínas distintivas del oído interno, llamadas **otogelina** y **tectorina**, se asocian con los haces de colágeno. Estas proteínas también están presentes en las membranas otolíticas que cubren las máculas del utrículo y el sáculo así como en las cúpulas de las crestas en los conductos semicirculares.

Percepción del sonido

Como se describe en la página 1 004, las ondas sonoras que golpean la membrana timpánica se traducen en vibraciones mecánicas simples. Los huesecillos del oído medio transmiten estas vibraciones hacia la cóclea.

En el oído interno, las vibraciones de los huesecillos se transforman en ondas en la perilinfa.

Los movimientos del estribo en la ventana oval del vestíbulo producen vibraciones u ondas que se propagan hacia la perilinfa de la rampa vestibular. Las vibraciones son transmitidas por medio de la membrana vestibular hacia la rampa intermedia (conducto coclear), que contiene la endolinfa, y se propagan también hacia la perilinfa de la rampa timpánica. Los cambios de presión en este sistema perilinfático-endolinfático cerrado se reflejan en los movimientos de la membrana que cubre la ventana redonda en la base de la cóclea.

Como resultado de la entrada de las **vibraciones sonoras** en oído interno, en la membrana basilar se genera una onda que se propaga (fig. 25-23). Un sonido de una frecuencia específica provoca el desplazamiento de un segmento relativamente largo de la membrana basilar, pero la región de máximo desplazamiento es relativamente estrecha. El punto de desplazamiento máximo de la membrana basilar es específico para una frecuencia sonora determinada y es el fundamento morfológico de la discriminación de frecuencia. Los sonidos de frecuencia alta provocan una vibración máxima de la membrana basilar cerca de la base de la cóclea, mientras que los sonidos de frecuencia baja provocan el desplazamiento máximo cerca del vértice. La discriminación de la amplitud (es decir, la percepción de la intensidad del sonido) depende del grado de desplazamiento de la membrana basilar en cualquier frecuencia. Por lo tanto, la codificación de la información auditiva en impulsos nerviosos depende del patrón de vibración de la membrana basilar.

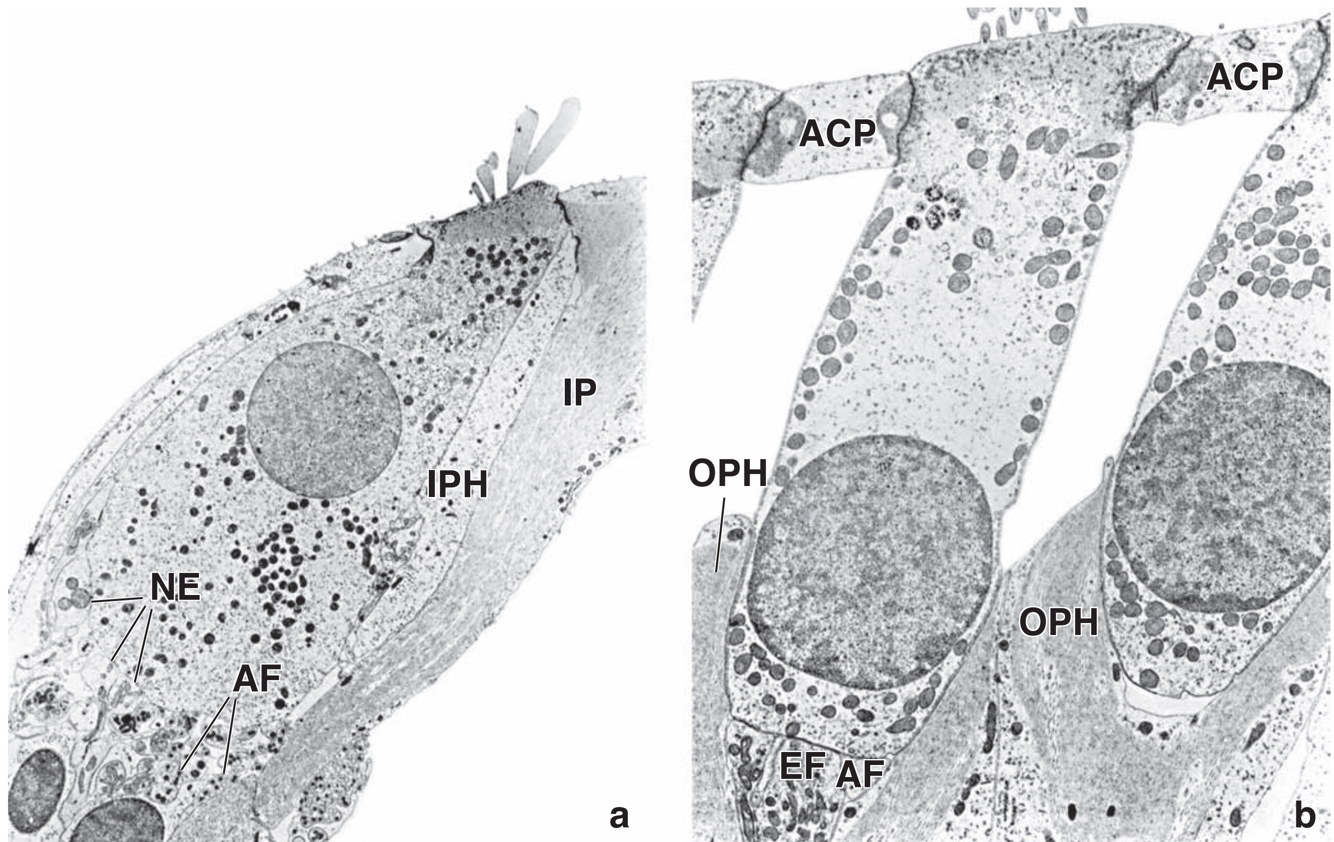
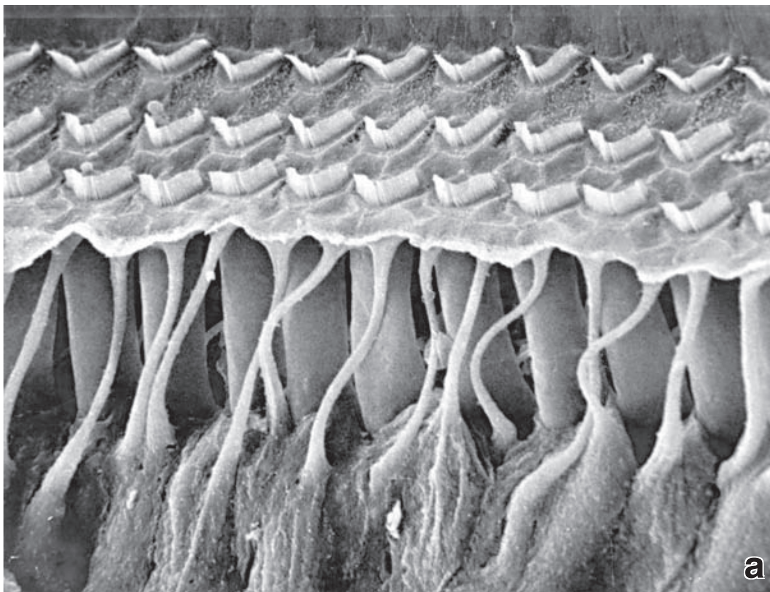


FIGURA 25-21 ▲ Micrografía electrónica de células ciliadas interna y externa. **a.** Se debe observarla base redondeada y el cuello estrecho de la célula ciliada interna. En la región basal aparecen los extremos (*NE*) de fibras nerviosas aferentes (*AF*) que establecen sinapsis con esta célula sensorial. *IP*, célula del pilar interno; *IPH*, célula falángica interna. 6 300 ×. **b.** Aquí se ven las terminaciones nerviosas aferentes (*AF*) y eferentes (*EF*) en la base de una célula sensorial ciliada externa. La región basal de estas células está rodeada por las células falángicas externas (*OPH)*. Las evaginaciones apicales de estas últimas forman la placa cuticular apical (*ACP*). Obsérvese que los dominios laterales en la tercera parte media de las células ciliadas externas no están rodeados por células de sostén. 6 300 ×. (Reproducido con autorización de Kimura RS. *Sensory and accessory epithelia of the cochlea*. In: Friedmann I, Ballantyne J, eds. Ultrastructural Atlas of the Inner Ear. London: Butterworth, 1984).



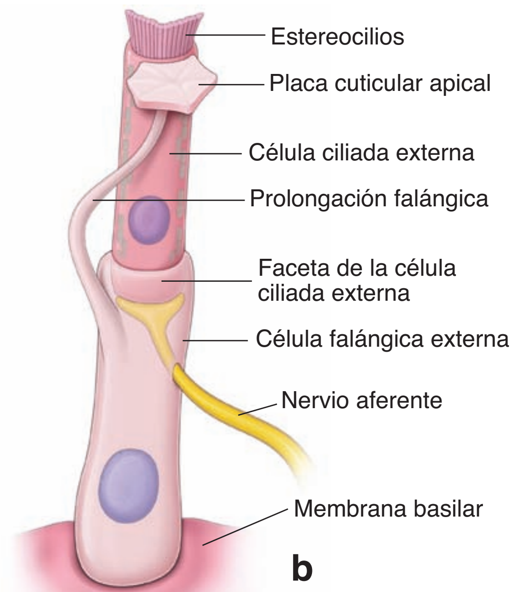


FIGURA 25-22 ▲ Estructura de la célula falángica externa. a. Esta fotomicrografía electrónica de barrido ilustra la arquitectura de las células falángicas externas (células de Deiters). Cada célula falángica forma un cáliz que rodea la superficie basal de una célula ciliada externa y extiende su evaginación falángica en dirección apical para formar una placa cuticular apical que sustenta las células sensoriales ciliadas externas. 2 400 ×. **b.** Dibujo esquemático que muestra la relación de una célula falángica externa con la célula ciliada externa.

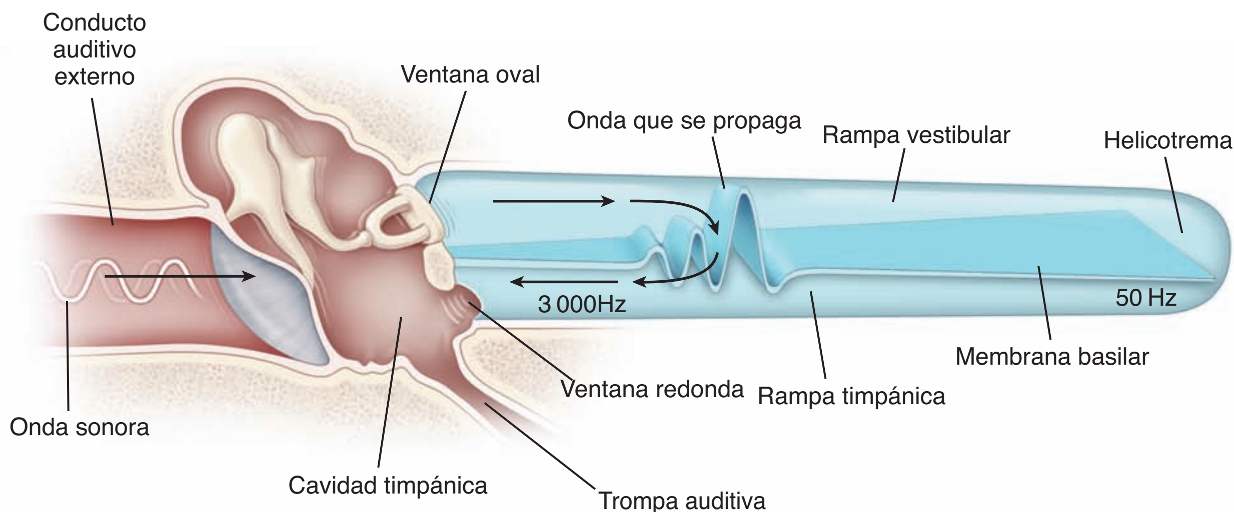


FIGURA 25-23 ▲ Diagrama esquemático que ilustra la dinámica de las tres divisiones del oído. Aquí la cóclea se muestra desenrrollada. Las ondas sonoras llegan al oído externo y de allí se transmiten hacia el oído medio, que las convierte en vibraciones mecánicas. A la altura de la ventana oval, las vibraciones mecánicas se convierten en corrientes de líquido dentro del oído interno. Las corrientes o vibraciones de líquido provocan el desplazamiento de la membrana basilar (onda que se propaga) sobre la que están apoyadas las células sensoriales ciliadas de la audición. Dicho desplazamiento produce la estimulación de las células ciliadas y la descarga de impulsos nerviosos sobre ellas. Se debe notar que los sonidos de frecuencia alta causan vibraciones de la porción estrecha y gruesa de la membrana basilar en la base de la cóclea, mientras que los sonidos de frecuencia baja desplazan la membrana basilar hacia el vértice de la cóclea, cerca de su helicotrema.

El movimiento de los estereocilios de las células ciliadas en la cóclea inicia la transducción neuronal.

Las **células ciliadas** se hallan adheridas a la membrana basilar, la cual vibra durante la recepción del sonido, a través de las **células falángicas**. A su vez, los estereocilios de estas células ciliadas se fijan a la membrana tectoria, que también vibra. Sin embargo, la **membrana tectoria** y la **membrana basilar** tienen sus puntos de fijación en distintos sitios. En consecuencia, se produce un efecto de cizallamiento entre la membrana basilar (y las células que tiene adheridas) y la membrana tectorial cuando las vibraciones sonoras impactan en el oído interno.

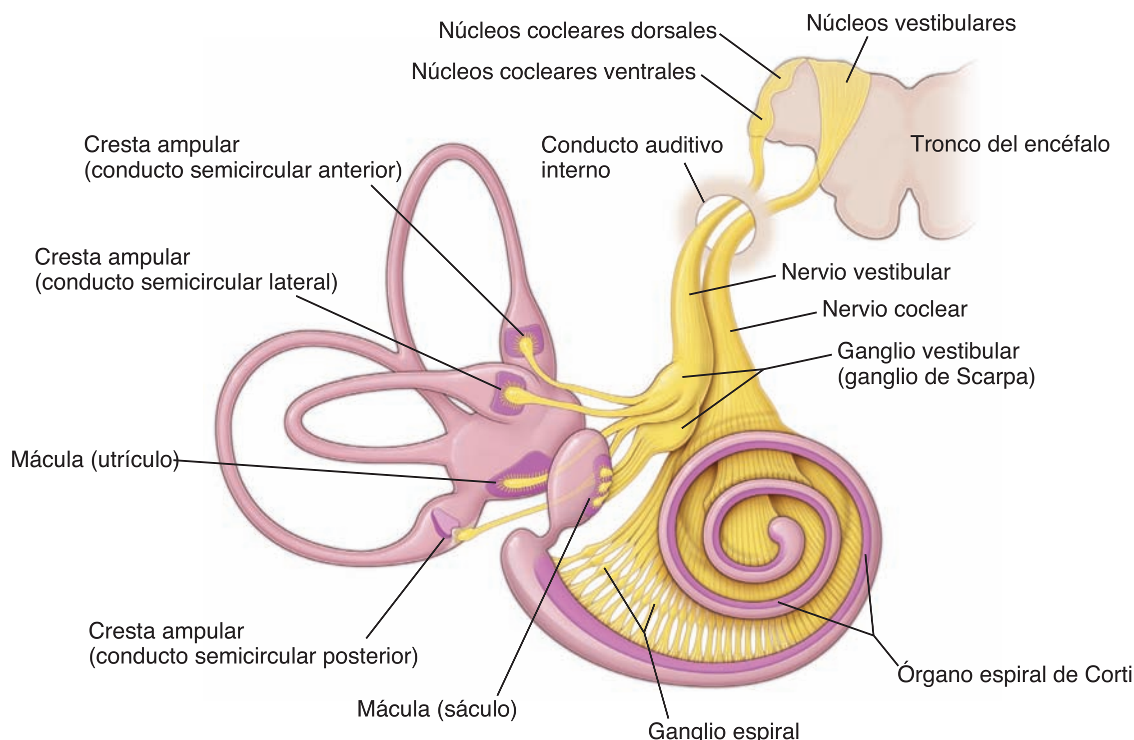


FIGURA 25-24 ▲ Diagrama que ilustra la inervación de las regiones sensoriales del laberinto membranoso. Obsérvese que los nervios coclear y vestibular forman el nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII). El nervio coclear lleva los impulsos desde el órgano espiral de Corti, ubicado dentro del conducto coclear; el nervio vestibular lleva información sobre equilibrio desde las tres crestas ampulares de los conductos semicirculares, utrículo y sáculo. Los somas neuronales de estas fibras sensoriales se ubican en el ganglio espiral (para la audición) y el ganglio vestibular (para el equilibrio).

CUADRO 25–3 Correlación clínica: vértigo

La sensación de rotación sin equilibrio (**mareo, vértigo**) es el signo de una disfunción del sistema vestibular. Algunas causas del vértigo comprenden infecciones por virus, ciertos fármacos y tumores, como el **neurinoma acústico**. Los neurinomas acústicos se desarrollan dentro o cerca del conducto auditivo interno y comprimen la rama de división vestibular del nervio craneal VIII o las ramas de la arteria laberíntica. Además, la estimulación excesiva de los conductos semicirculares puede causar vértigo en las personas sanas. De igual manera, la hiperestimulación del utrículo (al viajar en barco, en automóvil o en avión) puede producir mareos (sensación vaga de inestabilidad) en algunas personas.

El trastorno vestibular más común es el **vértigo postural paroxístico benigno (BPPV).** Es provocado por el desprendimiento de la otoconia de la mácula del utrículo que se aloja en una de las tres crestas ampulares. Debido a la posición anatómica del conducto semicircular posterior (posee un orificio por debajo de la mácula), los otolitos desprendidos casi siempre (del 81 % al 90 %) ingresan en este conducto. Los otolitos permanecen flotando libremente dentro del conducto (**canalitiasis**) o se adhieren a la cúpula (**cupulolitiasis**), lo que provoca un movimiento inapropiado de los estereocilios en la superficie apical de las células ciliadas receptoras. Las personas con BPPV manifiestan una sensación equívoca de mareo provocada por ciertos movimientos de la cabeza. Después de un traumatismo o de una infección vírica, los otolitos se pueden desprender, pero en muchos casos, sucede idiopáticamente.

Algunas enfermedades del oído interno afectan la audición y el equilibrio. Por ejemplo, las personas con **síndrome de Ménière** inician su trastorno con episodios de mareo y tinitus (zumbidos en los oídos) y después desarrollan una hipoacusia para los sonidos de baja frecuencia. Las causas del síndrome de Ménière se relacionan con un bloqueo del acueducto coclear, que drena el exceso de endolinfa del laberinto membranoso. El bloqueo de este conducto provoca un aumento de la presión endolinfática y una distensión del laberinto membranoso (hidropesía endolinfática).

Debido a que están insertados en la membrana tectorial, los estereocilios de las células ciliadas son las únicas estructuras que conectan la membrana basilar y su estrato epitelial complejo con la membrana tectoria. El efecto de cizallamiento entre estas dos membranas desvía los estereocilios y, por ende, distorsiona la porción apical de las células ciliadas. Esta desviación, activa los **conductos TEM** ubicados en los extremos de los estereocilios y genera potenciales de acción que son transmitidos al encéfalo a través del **nervio coclear** (la división coclear del nervio vestibulococlear, nervio craneal VIII).

Inervación del oído interno

El nervio vestibular se origina en los receptores sensoriales asociadas con el laberinto vestibular.

El **nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII)** es un nervio sensitivo especial y está compuesto por dos partes: una división vestibular llamada *nervio vestibular* y una división coclear llamada *nervio coclear*. El **nervio vestibular** está asociado con el equilibrio y transmite impulsos desde los receptores sensoriales ubicados en el laberinto vestibular. El **nervio coclear** está asociado con la audición y transmite impulsos desde los receptores sensoriales ubicados dentro del laberinto coclear (fig. 25-24).

Los somas de las neuronas bipolares del **nervio vestibular** se encuentran ubicadas en el **ganglio vestibular (ganglio de Scarpa)** en el conducto auditivo interno. Las evaginaciones dendríticas de las células del ganglio vestibular se originan en las crestas ampulares de los tres conductos semicirculares, la mácula del utrículo y la mácula del sáculo. Las sinapsis se establecen en la base de las células sensoriales ciliadas vestibulares, ya sea en forma de cáliz en torno a una célula ciliada tipo I o en la forma de botones asociados con las células ciliadas tipo II. Los axones del nervio vestibular se originan en el ganglio vestibular, se introducen en el tronco encefálico y finalizan en cuatro núcleos vestibulares. Algunas fibras neuronales secundarias llegan al cerebelo y a los núcleos de los nervios craneales III, IV y VI, que inervan los músculos extrínsecos del ojo.

El nervio coclear se origina a partir de los receptores sensoriales del órgano espiral de Corti.

Las neuronas del **nervio coclear** también son bipolares y sus somas se ubican en el **ganglio espiral** dentro del modiolo. Las evaginaciones dendríticas de las células del ganglio espiral salen del modiolo a través de pequeños orificios de la lámina espiral ósea e ingresan en el órgano espiral. Alrededor del 90 % de las dendritas que se originan en las células del ganglio espiral establece sinapsis con las células ciliadas internas. El 10 % restante lo hace con las células ciliadas externas del ganglio espiral de Corti. Los axones de las células del ganglio espiral forman el nervio coclear, que entran en la cóclea ósea a través del modiolo y aparecen en el conducto auditivo interno (v. fig. 25-24). A partir del conducto auditivo interno, el nervio coclear se introduce en el tronco encefálico y termina en los núcleos cocleares de la médula. Las fibras nerviosas que parten de estos núcleos pasan al núcleo geniculado del tálamo y después a la corteza auditiva del lóbulo temporal.

Cabe destacar que el órgano de Corti también recibe pequeñas cantidades de fibras eferentes que transmiten impulsos desde el encéfalo y transcurren paralelas a las fibras nerviosas aferentes del nervio vestibulococlear (sistema olivococlear, eferentes cocleares de Rasmussen). Las fibras nerviosas eferentes del tronco encefálico pasan a través del nervio vestibular. Establecen sinapsis ya sea con las terminaciones aferentes de la célula ciliada interna o con la superficie basal de las células ciliadas externas. Se cree que las fibras eferentes afectan el control de la entrada auditiva y vestibular en el sistema nervioso

central, al parecer mediante la mejora de algunas señales aferentes y la supresión de otras. La lesión del órgano de Corti, del nervio coclear, de las vías nerviosas o de la corteza auditiva provoca la **hipoacusia neurosensorial** (v. cuadro 25-2).

Irrigación del laberinto membranoso

El laberinto membranoso recibe sangre arterial a través de la arteria laberíntica; la sangre venosa drena hacia los senos venosos durales.

La irrigación del oído externo, oído medio y laberinto óseo del oído interno deriva de los vasos asociados con las arterias carótidas externas. El **suministro de sangre arterial** a los tejidos del laberinto membranoso del oído interno deriva intracranealmente de la **arteria laberíntica**, que es una rama común de la arteria cerebelosa inferior y anterior, o de la arteria basilar. La arteria laberíntica es un vaso terminal: no establece anastomosis con otras arterias vecinas. Las ramas de esta arteria son exactamente paralelas a la distribución de las partes superior e inferior del nervio vestibular.

El **drenaje venoso** del laberinto coclear se realiza por medio de las venas modiolares espirales anterior y posterior, que forman la **vena modiolar común**. La vena modiolar común y la vena vestibulococlear forman la vena del acueducto coclear, que desemboca en el seno petroso inferior. El drenaje venoso del laberinto vestibular tiene lugar a través de las **venas vestibulares** que se unen a la vena del acueducto coclear y por medio de la vena del acueducto vestibular, que desemboca en el seno sigmoideo.



Puntos esenciales
El oído

GENERALIDADES DEL OÍDO

- El oído es un órgano sensorial especializado doble encargado de la recepción sonora y del equilibrio.
- Los tejidos del oído derivan del **ectodermo de revestimiento** (revestimiento epitelial del laberinto membranoso) y de los componentes de la **primera bolsa faríngea** (trompa auditiva y cavidad del oído medio), del **primer surco faríngeo** (conducto auditivo externo), del **primer arco faríngeo** (martillo, yunque y parte anterior del pabellón auricular) y del **segundo arco faríngeo** (estribo y parte posterior del pabellón auricular).

OÍDO INTERNO

- El **oído interno** consta de dos compartimentos dentro del hueso temporal: el **laberinto óseo** y el **laberinto membranoso**, que está dentro del laberinto óseo.
- El oído interno posee tres espacios llenos de líquido: el espacio endolinfático dentro del laberinto membranoso (tiene una concentración alta de K^+ y baja de Na^+), el espacio perilinfático entre la pared del laberinto óseo y la pared del membranoso (concentración baja de K^+ y alta de Na^+) y el espacio cortilinfático que se halla dentro de los túneles del órgano de Corti en la cóclea).
- El **laberinto óseo** consiste en tres espacios comunicados: los **conductos semicirculares**, el **vestíbulo** y la **cóclea**; cada uno contiene diferentes partes del laberinto membranoso.
- El **laberinto membranoso** consiste de una serie de sacos comunicados entre sí (**utrículo**, **sáculo** y saco endolinfático) y conductos (**tres conductos semicirculares**, el **conducto coclear**, el conducto utriculosacular, el conducto endolinfático y el conducto reuniens) que contienen **endolinfa**.
- Las células sensoriales especializadas se ubican en seis zonas del laberinto membranoso: tres **crestas ampulares** en las ampollas de los conductos semicirculares (los receptores de la aceleración angular de la cabeza), dos **máculas** en el utrículo y el sáculo (los receptores de la posición de la cabeza y sus movimientos lineales) y el órgano **espiral de Corti** (los receptores del sonido).
- Las máculas del utrículo y el sáculo contienen **células ciliadas** que son mecanorreceptores epiteliales. Estas células ciliadas contienen **haces ciliares** en sus superficies apicales (formados por hileras de estereocilios con un solo cinocilio) y están cubiertas con una **membrana otolítica** gelatinosa que contiene otolitos (otoconia).
- El movimiento de los **otolitos** es detectado por los haces ciliares, que estimulan los **conductos iónicos activados mecánicamente** para generar potencial de acción.
- Los receptores sensoriales de las **crestas ampulares** también están revestidos por una masa gelatinosa sin otolitos llamada **cúpula**. La cúpula se desvía durante el flujo de endolinfa a través del conducto semicircular. El movimiento de la cúpula estimula los **conductos iónicos activados mecánicamente** para generar potencial de acción.
- El conducto coclear se divide en tres compartimentos paralelos: la rampa intermedia o **conducto coclear** (el compartimento intermedio lleno de endolinfa y que contiene el órgano espiral de Corti), la **rampa vestibular** y la **rampa timpánica** (ambas contienen perilinfa).
- La **rampa intermedia** es un espacio triangular cuya pared inferior forma la **membrana basilar** y en la cual se halla el órgano espiral de Corti. La pared superior (**membrana vestibular**) separa la rampa intermedia de la rampa vestibular y la pared lateral contiene la **estría vascular** que produce la endolinfa.
- El **órgano espiral de Corti** está compuesto por **células ciliadas** (dispuestas en hileras internas y externas), **células falángicas** de sostén y **células de los pilares**. El movimiento de los estereocilios de las células ciliadas durante la interacción con la **membrana tectoria** suprayacente genera impulsos eléctricos que son transmitidos al nervio coclear.
- Las **ondas sonoras** son transmitidas desde la membrana timpánica vibrante por medio de los huesecillos del oído hacia la ventana oval, donde producen movimiento (ondas) de la perilinfa en la rampa vestibular. Este movimiento desvía la membrana basilar y el órgano espiral de Corti para generar impulsos nerviosos eléctricos, los cuales son percibidos por el cerebro como sonidos.
- Los impulsos nerviosos de la cresta ampular y de la mácula transcurren con el **nervio vestibular** y los impulsos del órgano espiral de Corti transcurren con el **nervio coclear**. Ambos nervios se unen en el conducto auditivo interno para formar el **nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII)**.

OÍDO EXTERNO

- El **pabellón auricular** u **oreja** es el componente externo del oído y se encarga de recoger y amplificar el sonido.
- El **conducto auditivo externo** se extiende desde la oreja hasta la membrana timpánica. Está tapizado con piel, que contiene folículos pilosos y glándulas sebáceas y ceruminosas (que producen **cerumen** o **cera de oídos**).

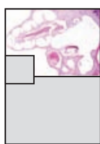
OÍDO MEDIO

- El **oído medio** es un espacio lleno de aire revestido por una membrana mucosa, que contiene los tres huesecillos del oído (martillo, yunque y estribo). Está separado del conducto auditivo interno por la membrana timpánica y está conectado a la nasofaringe por medio de la **trompa auditiva (tuba de eustaquio).**
- La **membrana timpánica** está compuesta por la piel del conducto auditivo externo, un centro delgado de tejido conjuntivo y la membrana mucosa del oído medio.
- Los huesecillos del oído (**martillo, yunque** y **estribo**) cruzan el espacio del oído medio y comunican la membrana timpánica con la ventana oval. El movimiento de los huesecillos es modulado por el **músculo tensor del tímpano**, que se inserta en el martillo y por el **músculo estapedio**, que se inserta en el estribo.

LÁMINA 108 Oído

El oído interno, que está ubicado en el hueso temporal, consiste en un sistema de cavidades y conductos que contiene un sistema de conductos membranosos. Estos sistemas se conocen, respectivamente, como **laberinto óseo** y **laberinto membranoso**. En algunos sitios, el laberinto membranoso forma el revestimiento del laberinto óseo; en otros, hay una separación entre ambos. Dentro del espacio limitado por el laberinto membranoso hay un líquido acuoso llamado **endolinfa**. Por fuera del laberinto membranoso, es decir, entre los laberintos membranoso y óseo, hay otro líquido llamado **perilinfa**.

El laberinto óseo está dividido en tres partes: la **cóclea**, los **conductos semicirculares** y el **vestíbulo**. La cóclea y los conductos semicirculares contienen equivalentes membranosos de la misma forma. En cambio, los componentes membranosos del vestíbulo poseen una forma más compleja, ya que están compuestos por conductos y por dos cavidades, el **utrículo** y el **sáculo**. La cóclea contiene los receptores para la audición, es decir, el órgano de Corti; los conductos semicirculares contienen los receptores para el movimiento de la cabeza, y el utrículo y el sáculo contienen los receptores del movimiento de la cabeza.



Oído interno, oído, cobayo, H&E, 20×.

En este corte a través del **oído interno**, se ve que su cavidad está rodeada por completo por el hueso. Debido a su carácter de laberinto, las secciones del oído interno aparecen como un conjunto de cámaras y conductos separados. Sin embargo, estos espacios están interconectados (a excepción de los espacios perilinfáticos y endolinfáticos, que permanecen separados). La cámara más grande es el **vestíbulo** (*V*). El lado izquierdo de esta cámara (*flecha negra*) conduce a la **cóclea** (*C*). Justo por debajo de la *flecha negra* y a la derecha está el ligamento oval (*OL*) que rodea la base del estribo (*S*). Ambas estructuras se han seccionado en un plano oblicuo y no se pueden ver en su totalidad. El nervio facial (*FN*) se encuentra en un túnel óseo a la izquierda del ligamento oval. La comunicación del vestíbulo con uno de los conductos semicirculares está señalada con la *flecha blanca*. En el ángulo *superior derecho*, se visibles cortes transversales del laberinto membranoso a través de los componentes del sistema de conductos semicirculares (*DS*).

La cóclea es una estructura en espiral que adopta la forma general de un cono. La muestra que aparece aquí da tres vueltas y media (en los seres humanos, da dos vueltas y tres cuartos). El corte pasa por el eje central de la cóclea. Éste consiste en un tronco óseo llamado **modiolo** (*M*). Contiene el inicio del nervio coclear (*CN*) y los ganglios espirales (*SG*). Debido al plano del corte y a la disposición en espiral del túnel coclear, éste aparece seccionado transversalmente en siete sitios (se debe recordar que describe tres vueltas y media). En la lámina 109, se describen con más recuadro la cóclea y el órgano de Corti.



Conducto semicircular, oído, cobayo, H&E, 85×; recuadro 38×.

Aquí se muestra un aumento mayor de uno de los conductos semicirculares y de la cresta ampular (*CA*) dentro del conducto, que aparecen en el ángulo *inferior derecho* de la fotomicrografía de arriba. El receptor para el movimiento, la cresta ampular, (obsérvese sus relaciones en la fotomicrografía de arriba) está en cada uno de los conductos semicirculares. La superficie epitelial (*Ep*) de la cresta consta de dos tipos de células, células de sostén y células ciliadas receptoras (con el microscopio electrónico se distinguen dos tipos de células ciliadas). Es difícil identificar las células ciliadas y las de sostén según sus características específicas. Sin embargo, se pueden distinguir por su ubicación (v. *recuadro*), ya que las **células ciliadas** (*HC*) se ubican en una posición más superficial que las células de sostén (*SC*). Una masa gelatinosa, la cúpula (*Cu*), remata el epitelio de la cresta ampular. Cada célula receptora envía una proyección de tipo ciliar que quedan inmersas dentro de la sustancia de la cúpula.

El epitelio está apoyado sobre tejido conjuntivo laxo celular (*CT*) que a su vez contiene las fibras nerviosas asociadas con las células receptoras. Las fibras nerviosas son difíciles de identificar porque no están organizadas en haces bien definidos.

C, cóclea
CA, cresta ampular
CN, nervio coclear
CT, tejido conjuntivo
Cu, cúpula
DS, sistema de conductos (del laberinto membranoso)
EP, epitelio
FN, nervio facial
HC, célula ciliada
M, modiolo
OL, ligamento oval
S, estribo
SC, célula de sostén
SG, ganglio espiral
V, vestíbulo
flecha negra, entrada a la cóclea
flecha blanca, entrada a un conducto semicircular

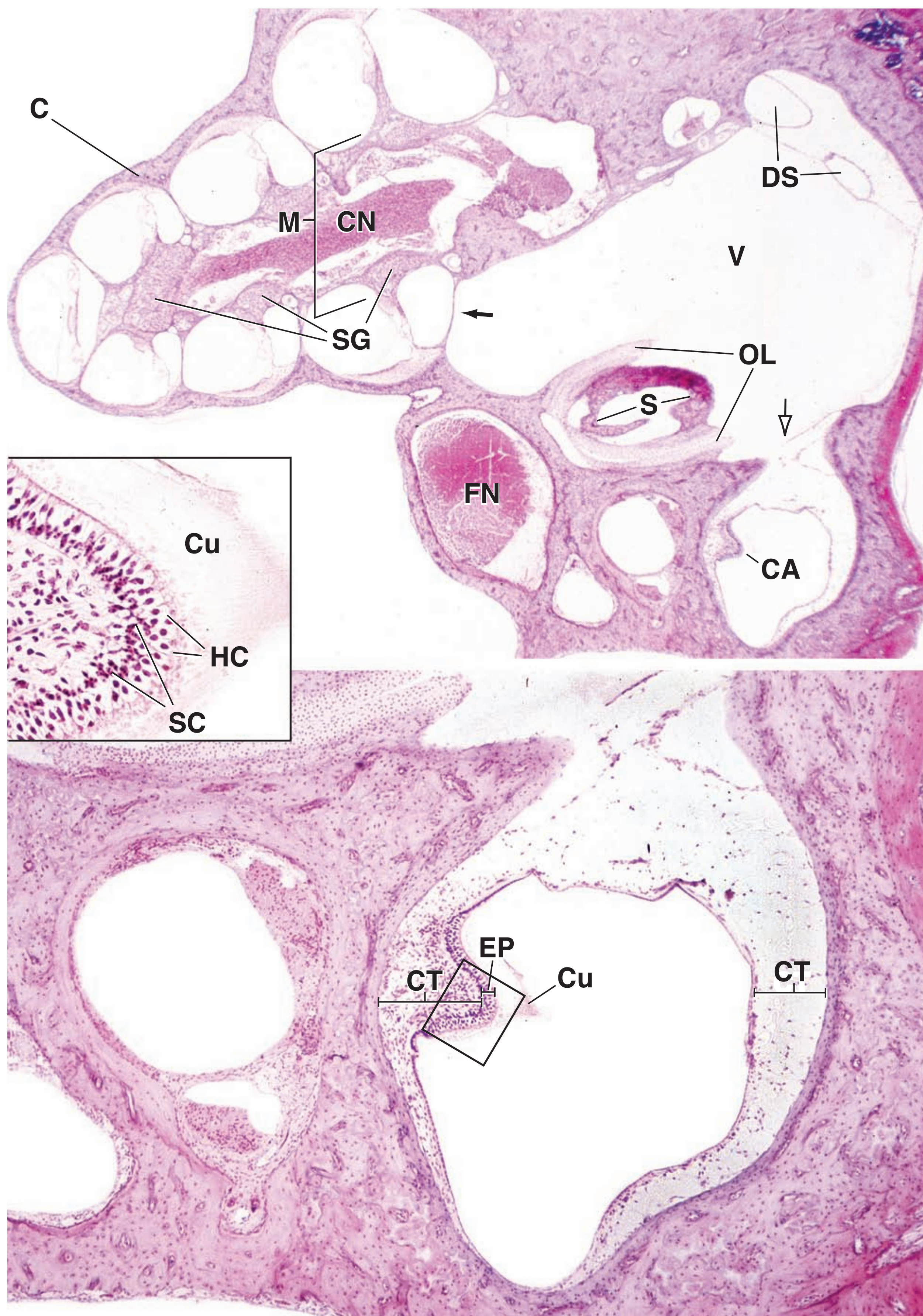

C
M
CN
SG
DS
V
OL
S
FN
CA
Cu
HC
SC
EP
CT
Cu
CT

LÁMINA 109 Conducto coclear y órgano de Corti

La **célula ciliada**, un mecanorreceptor no neuronal, es la célula receptora común del sistema vestibulococlear. Las células ciliadas son células epiteliales que poseen una gran cantidad de **estereocilios**, que son microvellosidades modificadas también conocidas como **cilios sensitivos**. Se encargan de convertir la energía mecánica en energía eléctrica que se transmite hacia el encéfalo a través del nervio vestibulococlear (nervio craneal VIII). Las células ciliadas se asocian con terminaciones nerviosas aferentes y también eferentes. Todas las células ciliadas tienen como fundamento de su función receptora la inclinación o flexión de sus estereocilios. Los medios específicos por los cuales los estereocilios se flexionan varían de un receptor a otro, pero en todos los casos, el estiramiento de la membrana plasmática provocado por la flexión de los estereocilios genera cambios del potencial transmembrana que se transmiten a las terminaciones nerviosas aferentes asociadas con cada célula. Las terminaciones nerviosas eferentes que terminan sobre las células ciliadas sirven para regular su sensibilidad.



Canal coclear, oído, cobayo, H&E, 65×; recuadro 380×.

Aquí se muestra un corte a través de una de las espiras de la cóclea. El componente funcional más importante de la cóclea es el órgano de Corti, que está contenido dentro del *rectángulo* y que se muestra con más aumento en la fotomicrografía de abajo. En esta fotomicrografía también aparecen otras estructuras. El ligamento espiral (*SL*) es un engrosamiento del periostio en la parte externa del túnel. Hay dos membranas, la membrana basilar (*BM*) y la membrana vestibular (*VM*), que se unen con el ligamento espiral y dividen el túnel coclear en tres conductos paralelos: la **rampa vestibular** (*SV*), la rampa timpánica (*ST*) y el **conducto coclear** (*CD*). Tanto la rampa vestibular como la rampa timpánica son espacios perilinfáticos; se comunican en el vértice de la cóclea. En cambio, el conducto coclear es el espacio del laberinto membranoso y está lleno de endolinfa. Se cree que la endolinfa se forma en la porción del ligamento espiral que mira al conducto coclear, o sea, la estría vascular (*StV*). Ésta se halla muy vascularizada y contiene células "secretoras" especializadas.

Un entrepaño de hueso, la lámina espiral ósea (*OSL*), se extiende desde el modiolo a la membrana basilar. Las ramas del nervio coclear (*CN*), transcurren a lo largo de la lámina espiral hacia el modiolo, donde se forma el tronco nervioso principal. Los componentes del nervio coclear son neuronas bipolares cuyos somas constituyen el ganglio espiral (*SG*). Estos somas neuronales se muestran con más aumento en el *recuadro* (*arriba, derecha*). La lámina espiral sostiene una acumulación de células, el limbo espiral (*LS*). La superficie del limbo está compuesta por células cilíndricas.



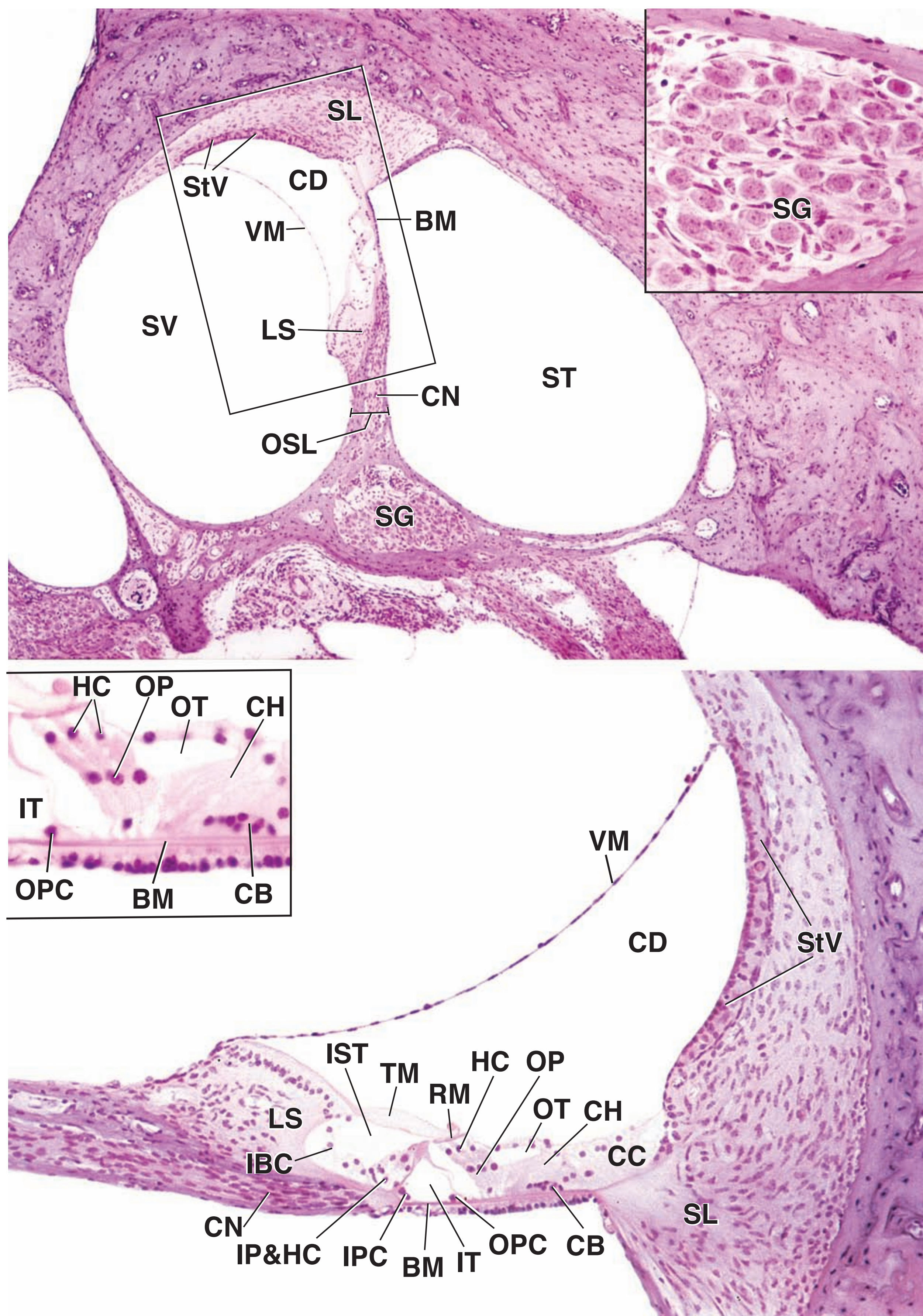
Órgano de Corti, oído, cobayo, H&E, 180×; recuadro 380×.

Los componentes del órgano de Corti, comenzando con el limbo espiral (*LS*), son los siguientes: células limitantes internas (IBC), células falángicas y ciliadas internas (*IP&HC*), células del pilar interno (*IPC*), (la secuencia continúa repitiéndose en sentido inverso) células del pilar externo (*OPC*), células ciliadas (*HC*) y células falángicas externas (*OP*) y células limitantes externas o células de Hensen (*CH*). Las células ciliadas son células receptoras; las demás células reciben la denominación colectiva de células de sostén. Las células falángicas y ciliadas externas se distinguen en esta figura por su ubicación (v. *recuadro*) y porque sus núcleos están bien alineados. Debido a que las células ciliadas están apoyadas sobre las células falángicas, se puede concluir que los tres núcleos superiores pertenecen a las células ciliadas externas, mientras que los tres núcleos inferiores pertenecen a las células falángicas externas.

Las células de sostén se extienden desde la membrana basilar (*BM*) hasta la superficie del órgano de Corti (esto no se aprecia en la imagen grande pero se puede ver en el *recuadro*), donde forman una membrana reticular (*RM*). La superficie libre de las células receptoras se ubica en aberturas de la membrana reticular y los "cilios" de estas células se proyectan hacia membrana tectoria (*TM*) con la cual hacen contacto. Esta última es una extensión cuticular de las células cilíndricas del limbo espiral. En preparados ideales, el curso de las fibras nerviosas puede seguirse desde las células ciliadas hasta el nervio coclear (*CN*).

En su recorrido desde la membrana basilar hasta la membrana reticular, los grupos de células de sostén se separan de otros grupos por medio de espacios que forman túneles espirales. Estos túneles se denominan túnel interno (*IT*), túnel externo (*OT*) y túnel espiral interno (*IST*). Además de las células de sostén hay otros dos grupos de células adicionales, las células de Claudius (*CC*) y las células de Böttcher (*CB*).

BM, membrana basilar
CB, células de Böttcher
CC, células de Claudius
CD, conducto coclear
CH, células de Hensen
CN, nervio coclear
HC, células ciliadas
IBC, células limitantes internas
IP&HC, células falángicas y ciliadas internas
IPC, células del pilar interno
IST, túnel espiral interno
IT, túnel interno
LS, limbo espiral
OP, células falángicas externas
OPC, células del pilar externo
OSL, lámina espiral ósea
OT, túnel externo
RM, membrana reticular
SG, ganglio espiral
SL, ligamento espiral
ST, rampa timpánica
StV, estría vascular
SV, rampa vestibular
TM, membrana tectoria
VM, membrana vestibular


SL
StV
CD
VM
BM
SV
LS
ST
CN
OSL
SG
SG
HC
OP
OT
CH
IT
OPC
BM
CB
VM
CD
StV
IST
TM
HC
OP
RM
OT
CH
LS
CC
IBC
SL
CN
IP&HC
IPC
BM
IT
OPC
CB

Índice alfabético de materias

Los números de página seguidos por "f" indican una figura; los seguidos por "c" indican un cuadro y los seguidos por "t" una tabla; los números en *itálica* corresponden a láminas.

F

J

L

Q

R

tegumentario, 488-513. *V. también pelo, uña(s), piel*

T


Social
Network Design


Healthy
Puerto Vallarta



Tinciones de uso habitual y sus características

Tinción	Uso habitual	Célula típica: Núcleo	Célula típica: Citoplasma	Eritrocitos	Fibras de colágeno	Tinciones específicas	Ejemplos con fotomicrografías
Hematoxilina	Tinción general con la eosina	Azul	—	—	—	Ácidos nucleicos, azul RER (ergatoplasma), azul	
Eosina	Tinción general con la hematoxilina	—	Rosa	Rojo anaranjado	Rosa	Fibras elásticas, rosa Fibras reticulares, rosa	
Azul de toluidina (tinción metacromática)	Tinción general	Azul	Azul	Azul	Azul	Gránulos de mastocitos, púrpura Glucógeno, púrpura	
Ácido peryódico-reactivo de Schiff (PAS)	Membrana basal, detección de hidratos de carbono	Azul	—	—	Rosa	Glucógeno y otros hidratos de carbono, magenta	
Tricrómica de Gormori	Tejidos conjuntivo y muscular	Azul grisáceo	Rojo	Rojo	Verde	Fibras musculares, rojo	
Tricrómica de Masson	Tejido conjuntivo	Negro	Rosa rojizo	Rojo	Verde azulado	Cartílago, verde azulado Fibras musculares, rojo	
Tricrómica de Mallory	Tejido conjuntivo	Rojo	Rojo claro	Anaranjado	Azul oscuro	Queratina, naranja Cartílago, azul Matriz ósea, azul oscuro Fibras musculares, rojo	
Elástica de Weigert	Fibras elásticas	Negro azulado	—	—	—	Fibras elásticas, negro azulado	
Tricrómica azan de Heidenhain (azocarmín + azul de anilina)	En la distinción entre células y matriz extracelular	Púrpura rojizo	Rosa	Rojo	Azul	Fibras musculares, rojo Cartílago y matriz ósea, azul oscuro	
Argéntica	Fibras reticulares Fibras nerviosas	—	—	—	—	Fibras reticulares, negro parduzco Fibras nerviosas, negro parduzco	
De Wright	Células sanguíneas	Púrpura azulado	Gris azulado	Rosa rojizo	—	Gránulos neutrófilos, roza azulado Gránulos eosinófilos, anaranjado rojizo brillante Gránulos basófilos, violeta purpúreo oscuro Gránulos plaquetarios, púrpura rojizo	
Orceína	Fibras elásticas	Púrpura azulado	—	Rojo brillante	Rosa	Fibras elásticas, pardo oscuro Gránulos de mastocitos, púrpura Músculo liso, azul claro	